

0719528-1

*На правах рукописи*

УДК 547(541.636+541.127)

**Черкасов Артем Рафаэлевич**

**ТРЕХМЕРНЫЙ КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ —  
НОВЫЙ СПОСОБ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПИСАНИЯ  
ЭФФЕКТОВ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ В ХИМИИ ОРГАНИЧЕСКИХ  
И ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

02.00.08 – химия элементоорганических соединений

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора химических наук

Казань – 2000

Работа выполнена на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений  
Казанского государственного университета.

Научный консультант:

доктор химических наук,  
профессор Галкин В.И.

Официальные оппоненты:

член корреспондент НАН Украины  
доктор химических наук,  
профессор Гололобов Ю.Г.

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА  
КФУ



0000947722

доктор химических наук,  
профессор Антипин И.С.

доктор химических наук,  
профессор Кузнецов А.М.

Ведущая организация:

Московский государственный университет  
им. М.В. Ломоносова

Защита состоится 7 декабря 2000 года в 14 часов на заседании Диссертационного Совета  
Д 053.29.03 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора химических наук  
при Казанском государственном университете, по адресу ул. Кремлевская, 18,  
Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Казанского государственного  
университета.

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420008, г.Казань, ул.Кремлевская, 18,  
КГУ, Научная часть.

Автореферат разослан

октября 2000 года

Ученый секретарь  
Диссертационного Совета Д 053.29.03  
доктор химических наук, профессор

И.В. Коновалова



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Связь строения органических и элементоорганических соединений с их реакционной способностью является одним из фундаментальных вопросов химии.

В последние годы проблема количественного определения соотношений "структура - свойство" стала особенно актуальной. На протяжении последнего десятилетия достигнут колоссальный прогресс в компьютерных технологиях, обеспечивающих новые и исключительно эффективные способы извлечения, хранения и передачи химической информации. Революционные открытия в областях молекулярной генетики, высокоточной кристаллографии, ЯМР - технологий, лазерной спектроскопии, новые способы анализа и синтеза ДНК, современные методики направленной мутации, изоляции и очистки протеинов, новые технологии компьютерного моделирования молекулярных процессов расширили границы химии до ранее немыслимых пределов, возведя ее в ранг подлинной науки о жизни. Развитие химических и биохимических методов, грань между которыми становится все более условной, позволило достичь существенного прогресса в понимании роли внутри- и межмолекулярных взаимодействий в важнейших процессах хранения и передачи наследственной информации, воспроизведения, регуляции, роста и жизнедеятельности живых организмов, механизмах их болезней, старения и смерти. Возможности химии в создании новых индивидуальных веществ, материалов и технологий за последнее десятилетие вышли на принципиально новые рубежи.

В то же время следует констатировать, что подавляющее большинство примеров успешного создания молекул с желаемыми свойствами за малым исключением получены копированием или модификацией идентифицированных природных веществ, либо являются результатом традиционного перебора огромного числа соединений. Современные компьютерные технологии в принципе позволяют существенно ускорить и частично систематизировать такой поиск, но, тем не менее, соответствующие затраты времени и ресурсов по-прежнему колоссальны. В сложившейся ситуации одной из наиболее актуальных проблем современной химии становится необходимость в принципиально новых методах обработки накопленного объема химической информации, обеспечивающих математическое описание соотношений "структура-свойство" и позволяющих осуществлять теоретическое моделирование молекул с заранее заданными свойствами с последующим их виртуальным тестированием.

В идеале основой таких подходов должны стать расчеты энергий молекулярных систем, то есть методы квантовой механики. Однако несмотря на развитие компьютерной техники и квантовохимических подходов, по-прежнему недостаточная эффективность, большая трудоемкость и высокая стоимость расчетов *ab initio* оставляют их использование недоступным или нецелесообразным для подавляющего большинства современных реакционных серий.

Известной альтернативой квантовохимическим расчетам является эмпирическая формализация соотношений "структура-свойство", остающаяся одним из наиболее популярных методов описания внутримолекулярных взаимодействий, изучения механизмов реакций и молекулярного моделирования. Эмпирические подходы основываются на принципах линейности свободных энергий и полилинейности и реализуются в рамках современного корреляционного анализа.

Корреляционные уравнения зачастую являются единственно доступным способом описания свойств сложных органических и элементоорганических соединений, но в то же время и их возможности тоже весьма ограничены. Трудность в решении этого вопроса состоит в том, что, несмотря на более чем полувековую историю корреляционного анализа, его теоретические основы остаются недостаточно разработанными, а установленные корреляционные уравнения зачастую рассматриваются лишь как эмпирические

экстратермодинамические соотношения, не отражающие физической картины внутримолекулярных взаимодействий.

Попытки квантовохимического обоснования методологии корреляционного анализа и прямого теоретического расчета эффектов заместителей не привели к осязаемым результатам. Единственным надежным источником определения групповых констант по-прежнему остаются экспериментальные методы.

Эти обстоятельства стимулируют широкий поиск и развитие новых подходов к количественному описанию внутримолекулярных взаимодействий, определяющих реакционную способность и физико-химические свойства молекул. Среди подобных подходов, возможно, наиболее перспективным является построение формальных моделей проявления эффекта, основанных на достаточно простых законах и потому обладающих прозрачным физическим смыслом.

Опыт такой работы в области стерического и индуктивного эффектов показали чрезвычайно высокую эффективность моделирования как метода количественной оценки влияния заместителей. Можно уверенно констатировать, что моделирование как метод количественного анализа реакционной способности является выраженной мировой тенденцией в развитии количественной органической химии и корреляционного анализа.

**Цель работы.** Развитие разработанной ранее аддитивной модели индуктивного эффекта с целью построения максимально сбалансированной статистической модели, описывающей весь доступный массив индуктивных констант.

Интеграция модифицированной модели индуктивного эффекта с ранее разработанной моделью фронтального стерического эффекта и другими количественными методами описания внутримолекулярных взаимодействий, включающими электростатические подходы и методы квантовой химии. Определение физического смысла разработанных моделей и их использование в обосновании методологии классического корреляционного анализа. Разработка "трехмерного корреляционного анализа" - принципиально нового способа описания влияния заместителей, базирующегося на принципе линейности свободных энергий и позволяющий учитывать пространственное строение молекул при расчете групповых эффектов.

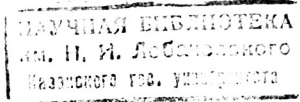
Количественное изучение влияния эффектов заместителей на реакционную способность и физико-химические свойства широкого круга органических и элементоорганических соединений на основе разработанных моделей и анализ адекватности разработанных подходов в решении проблемы «структура - свойство».

Разработка автоматизированной системы количественного описания эффектов заместителей, позволяющей проводить эффективный анализ объемных массивов данных и принимающей во внимание реальную пространственную структуру соединений.

Широкая экспериментальная апробация разработанных методов с привлечением современных методов.

**Научная новизна.** Проведена модификация новой модели индуктивного эффекта, позволяющая проводить учет полярного влияния атомов водорода. Применение данного подхода к анализу спектральных свойств и биологической активности различных классов фосфорорганических соединений (ФОС) позволило получить корреляции высокого качества с обширными прогностическими возможностями.

Впервые системно применен единый теоретический подход к количественной оценке индуктивных взаимодействий в химии органических и элементоорганических соединений. Показана корректность и адекватность использования новой модели индуктивного эффекта в анализе реакционной способности самых разнообразных органических и элементоорганических соединений.





Разработана концепция "индуктивной" электроотрицательности (ЭО), позволявшая связать три основных количественных характеристики заместителя, – его индуктивной и стерической константы и групповую электроотрицательность.

Разработан новый метод расчета "индуктивных" электронных заселенностей атомов, позволяющий проводить расчет парциальных зарядов в молекулярных системах фактически неограниченных размеров. Введены новые понятия "индуктивных" аналогов химической мягкости и жесткости атомов, групп и молекул и проанализированы перспективы их применения.

Разработана новая формальная модель описания распределения электронной плотности в молекуле, рассматривающая ее как электрический конденсатор, и проанализированы перспективы развития такого подхода.

Разработан принципиально новый метод описания эффектов заместителей, названный "трехмерным корреляционным анализом" (рекомендации *UIPAC 1998* для медицинской химии, *Pure Appl.Chem.*-1998-V70,N5-P.1129), позволяющий учитывать реальную пространственную структуру заместителей. Проведено теоретическое обоснование разработанного подхода, которое, кроме всего, позволило существенно прояснить физический смысл классических экстратермодинамических соотношений.

Разработана компьютеризированная система анализа внутримолекулярных взаимодействий в рамках трехмерного корреляционного анализа, способная с легкостью оперировать массивами данных, состоящих из сотен экспериментальных значений, анализировать альтернативные реакционные центры реакционных серий, исследовать влияние конформационных эффектов, анализировать доминирующие ионизационные состояния полифункциональных молекул.

Практическое применение трехмерного корреляционного анализа позволило построить количественные модели влияния заместителей на кислотно-основные свойства органических аминов и карбонильных кислот в газовой и водной фазе, энергии ионизации аминов в газовой фазе, энергии диссоциаций СН связей, окислительно- восстановительные потенциалы C-, N-, O-, и S-центрированных радикалов в газовой фазе.

Введены новые шкалы  $\sigma^{\cdot}$  и  $\sigma^{\cdot}$  "радикальных" констант заместителей и новая количественная характеристика: окислительно - восстановительная стабильность свободных радикалов, выраженная в терминах экспериментальной жесткости.

Практическая значимость. Разработанные в диссертации подходы к оценке электронных взаимодействий и полученные количественные данные могут быть использованы для анализа реакционной способности, физико-химических свойств и биологической активности различных классов органических и элементоорганических соединений и для изучения механизмов реакций.

Разработанные компьютерные программы и алгоритмы активно используются как независимые инструменты молекулярного моделирования и теоретического дизайна соединений с заданными свойствами, и как эффективные методы навигации компьютерных баз данных. Представленные подходы могут быть интегрированы в коммерческие химические программные продукты. Некоторые из разработанных алгоритмов в настоящее время проходят патентную проверку и предварительную маркетинговую апробацию на североамериканском рынке компьютерных технологий, проводимые компанией US Technologies Incorporated.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на Симпозиуме по химии ФОС (С.-Петербург, 1997); Всероссийской конференции по теоретической химии (Казань, 1997); научной сессии, посвященной памяти проф. И.М.Шермергорна (Казань, 1997); итоговой научной конференции Казанского университета (Казань, 1999); 11 Международной конференции по химии и применению ФОС (Казань, 1996); 9 Международном конгрессе ДФТ (Дурхам, США, 1997); IX Международной конференции

по химии фосфора (Цинциннати, США, 1998); 1 симпозиуме Скандинавского общества химии свободных радикалов (Босен, Швеция, 1999); XII Международной конференции по химии фосфора (Киев, Украина, 1999); 5 Всемирном конгрессе химиков – теоретиков (Лондон, Великобритания, 1999), 1 научной конференции молодых ученых научно-образовательного центра КГУ "Материалы и технологии XXI века" (Казань, 2000).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 37 работ, ранее не вошедших в материал кандидатской диссертации автора: 2 обзора в журнале "Успехи химии", 1 обзорная статья в "Российском химическом журнале", 12 статей в международных и 7 статей в отечественных изданиях, а также тезисы 15 докладов.

Положения, выносимые на защиту:

- Индуктивный эффект любого заместителя у любого реакционного центра может быть с высокой точностью рассчитан на основе его реальной пространственной геометрии, из фундаментальных характеристик входящих в него атомов - электроотрицательности и ковалентного радиуса.
- Три основных количественных характеристики заместителя – его индуктивная и стерическая константы и групповая электроотрицательность - являются связанными параметрами.
- Электроотрицательность заместителя может быть корректно рассчитана исходя из значений электроотрицательности и ковалентного радиуса входящих в него атомов и значений межатомных расстояний.
- Предложенные характеристики "индуктивных" аналогов химической жесткости-мягкости атомов, групп и молекул адекватно характеризуют их способность к делокализации заряда и могут быть установлены на основе значений атомарных радиусов и межатомных расстояний.
- Парциальные заряды в несопряженных молекулах могут быть адекватно рассчитаны путем рассмотрения взаимного индуктивного влияния атомов, а индуктивной константе заместителя может быть придан физический смысл потока вектора электромагнитной индукции.
- Эффект заместителей в несопряженных молекулярных системах может быть количественно описан с учетом их реального 3-х мерного пространственного строения без предварительного разделения общего влияния на индуктивную и стерическую составляющие.
- Разработанный аппарат 3-х мерного корреляционного анализа является принципиально новым и исключительно эффективным методом количественного описания эффектов заместителей и инструментом молекулярного моделирования.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 315 страницах машинописного текста, содержит 34 таблицы и 23 схемы, состоит из введения, шести глав, выводов, списка цитированной литературы, насчитывающего 393 ссылки, и 96 страниц приложения.

Каждая глава начинается литературным обзором, описывающим состояние обсуждаемого вопроса, и завершается кратким обобщением полученных результатов.

В первой главе дан обзор методов количественного учета индуктивного эффекта и его проявления в химии органических и элементоорганических соединений. Представлены собственные результаты по разработке модифицированной аддитивной модели индуктивного эффекта, учитывающей полярное влияние атомов водорода. Обсуждены результаты проведенных исследований применения данной модели в анализе реакционной способности органических и элементоорганических соединений, а также спектральных свойств и биологической активности различных классов ФОС.

Во второй главе, посвященной разработанной концепции "индуктивной" электроотрицательности, дан обзор исторического развития и современного состояния проблемы электроотрицательности. Представлена модель "индуктивной" электро-

отрицательности, обсуждены аспекты ее практического применения и ее взаимосвязь с известными методами квантовой химии. Представлены разработанные в рамках концепции способы расчета "индуктивных" парциальных зарядов и "индуктивных" локальных и глобальных жесткости и мягкости. Обсужден вероятный физический смысл разработанных "индуктивных" индексов.

Продемонстрировано применение "индуктивной" электроотрицательности для количественного описания спектральных характеристик ФОС.

В третьей главе представлены результаты интегрирования модифицированной аддитивной модели индуктивного эффекта с предложенной ранее моделью фронтального стерического эффекта. В результате такой интеграции был разработан принципиально новый и перспективный способ количественного описания эффектов заместителей, названный "трехмерным корреляционным анализом", обладающий уникальными возможностями. Проведено обоснование физического смысла нового подхода в рамках концепции "индуктивной" электроотрицательности. Возможности практического применения нового подхода продемонстрированы на примере реакционных серий, включающих сотни органических молекул. Обсуждены перспективы его развития.

В четвертой главе применение аппарата трехмерного корреляционного анализа продемонстрировано на примере решения наиболее неоднозначной проблемы корреляционного анализа – описания влияния заместителей в свободнорадикальных системах. Дан обобщающий литературный обзор по данной теме и представлены собственные результаты автора по количественному моделированию окислительно-восстановительных потенциалов свободных радикалов. Обсуждены аспекты количественного описания стабильности свободных радикалов и предложена новая количественная характеристика их окислительно-восстановительной стабильности. В пятой главе представлен пример использования разработанных подходов в моделировании энергий СН - связей и приведены результаты их экспериментальной проверки. Обсуждены перспективы развития разработанных методов и возможности их практического применения. В шестой главе представлена экспериментальная часть.

Объемные таблицы собраны в приложении 1.

Часть данных, представленных в работе, ранее была включена в кандидатские диссертации Е.М.Зуевой и М.М. Сибгатуллина, защищенные в ноябре 1999 и январе 2000 года, соответственно, при участии автора как научного руководителя.

Опубликованные по теме диссертации работы написаны в соавторстве с научным консультантом данной работы д.х.н., профессором В.И. Галкиным, заведующим кафедрой ВМ и ЭОС КГУ д.х.н., профессором Р.А. Черкасовым, сотрудником НИЛ ЭОС д.х.н., проф. Н.Г. Хусаиновой, сотрудниками ИОФХ им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН д.х.н., проф. Б.И. Бузыкиным и д.х.н., проф. Т.А. Зябликовой, директором Института Теоретической и Физической Химии (Вроцлав, Польша) профессором Л. Коморовским, доцентом кафедры ядерной химии Королевского Института Технологий (Стокгольм, Швеция) профессором М. Йонссоном, заведующим лабораторией химии свободных радикалов Ляйденского Университета (Ляйден, Голландия) профессором П. Молдером и адъюнкт-профессором факультета биохимии университета Саскачевана (Саскатун, Канада), заведующим лабораторией протеомики и биоинформатики Корпорации Монсанто (Сент-Луис, США) профессором Р.Ченом, принимавшим участие в проведении части исследований и обсуждении их результатов.

Автор приносит искреннюю благодарность всем принимавшим участие в работе за плодотворное сотрудничество и полезную дискуссию.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### *Развитие новой модели индуктивного эффекта и ее использование в анализе реакционной способности органических и элементоорганических соединений.*

Ранее нами был разработан подход, позволяющий с высокой точностью моделировать индуктивные константы органических и элементоорганических заместителей.

В рамках предложенного подхода индуктивный эффект заместителя определяется суммарным влиянием составляющих его атомов:

$$\sigma^* = \sum_{i=1}^n \frac{\sigma_{A_i}}{r_i^2} \quad (1),$$

где  $\sigma^*$  - индуктивная константа заместителя в шкале Тафта,  $n$  - число атомов в заместителе;  $r_i$  - расстояние от этого атома до реакционного центра ( $PIU$ ).  $(\sigma_A)_i$  - введенная эмпирическая атомарная константа, отражающая способность  $i$ -того атома заместителя к проявлению индуктивного эффекта, зависящая от химической природы элемента и его валентного состояния.

Атомарные константы  $\sigma_A$  были определены нелинейной оптимизацией соотношений типа (1) для широкого круга элементов, что позволило с высокой степенью воспроизвести значения практически всего массива известных  $\sigma^*$  - констант.

При разработке первоначального варианта модели был постулирован нулевой индуктивный эффект алкильных фрагментов (то есть  $\sigma_A(C) \equiv 0$  и  $\sigma_A(H) \equiv 0$ ), что облегчило процедуру расчетов. Чтобы сделать это предположение как можно более корректным, в качестве  $PIU$  был выбран атом четырехкоординированного углерода. В то же время, в ходе проведенного исследования было установлено, что в общем случае нельзя говорить о нулевом индуктивном влиянии алкильных групп, особенно - в химии элементоорганических соединений, и это побудило нас на основе уже полученных основных закономерностей провести определение истинных значений  $\sigma_A$  - констант атомов водорода и углерода. Кроме того, мы сочли, что наиболее корректным будет установление усредненных значений всех  $\sigma_A$  - констант (в том числе для атомов C и H) путем представления всего доступного массива экспериментальных  $\sigma^*$  - параметров Тафта в виде единой многопараметровой линейной регрессии (1).

В соответствии с соотношением (1), индуктивная константа  $\sigma^*$  заместителя была представлена в виде суперпозиции всего массива значений  $\sigma_A$ :

$$\sigma^* = a_1 \sigma_{A1} + a_2 \sigma_{A2} + \dots + a_n \sigma_{An},$$

где  $a_i$  - линейные коэффициенты уравнения, представляющие собой сумму обратных квадратов расстояний от реакционного центра до всех атомов данного химического типа в этом заместителе. Очевидно, если атомы данного вида не входят в состав заместителя, то  $a_i = 0$ . Таким образом была составлена единая матрица [426x28], где 426 - число заместителей, 28 - число представленных атомарных и групповых типов.

Последующее решение системы 426 уравнений с 28 неизвестными, в качестве которых выступали искомые атомарные  $\sigma_A$  - константы, позволило максимально точно определить их значения, в том числе и для атома водорода.

Определенные атомарные константы позволяют проводить расчет экспериментальных  $\sigma^*$  - констант Тафта с высокой точностью. Ниже приведены корреляции, связывающие экспериментальные  $\sigma^*_{\text{эксп.}}$  с соответствующими величинами  $\sigma^*_{\text{теор.}}$ , рассчитанными в рамках уравнения (1) (там же даны статистические параметры установленных многопараметровых регрессий):

Схема 1. Сопоставление рассчитанных и экспериментальных значений  $\sigma^*$  - констант.

Органические заместители:

$$\sigma_{\text{теор.}}^* = (0.039 \pm 0.018) + (0.987 \pm 0.011) \sigma_{\text{эксп.}}^*$$

$R = 0.9915$ ,  $N = 146$ ,  $S = 0.128$ .

Ароматические заместители:

$$\sigma_{\text{теор.}}^* = (0.055 \pm 0.020) + (0.983 \pm 0.012) \sigma_{\text{эксп.}}^*$$

$R = 0.9914$ ,  $N = 127$ ,  $S = 0.119$ .

Элементоорганические заместители:

$$\sigma_{\text{теор.}}^* = (-0.032 \pm 0.015) + (0.987 \pm 0.010) \sigma_{\text{эксп.}}^*$$

$R = 0.9937$ ,  $N = 124$ ,  $S = 0.151$ .

Заряженные заместители:

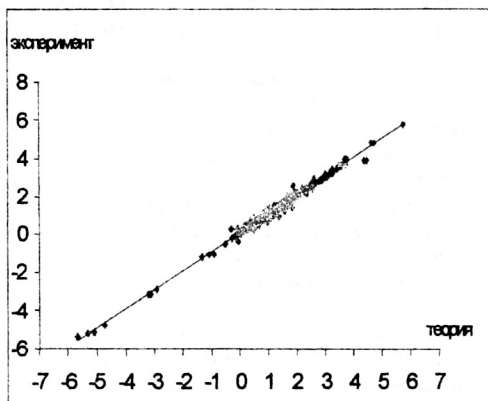
$$\sigma_{\text{теор.}}^* = (0.071 \pm 0.087) + (0.974 \pm 0.030) \sigma_{\text{эксп.}}^*$$

$R = 0.9874$ ,  $N = 29$ ,  $S = 0.918$ .

Суммарная корреляция:

$$\sigma_{\text{теор.}}^* = (0.014 \pm 0.010) + (0.993 \pm 0.006) \sigma_{\text{эксп.}}^*$$

$R = 0.9928$ ,  $N = 421$ ,  $S = 0.149$ .



Итоговая корреляция между экспериментальными и теоретически рассчитанными индуктивными константами Тафта  $\sigma^*$  для 421 заместителя приведена в графическом виде на схеме 1.

Применение модели индуктивного эффекта для анализа реакционной способности элементоорганических соединений.

Помимо фундаментального теоретического значения, разработанный подход имеет выраженную практическую направленность, что было подтверждено многочисленными примерами его использования для анализа реакционной способности, физико-химических и биологических свойств, установления структуры и механизмов реакций самых разнообразных органических и элементоорганических соединений.

Так, на основе обширного литературного материала было проведено систематическое исследования возможностей практического применения разработанной модели индуктивного эффекта для описания реакционной способности ЭОС в рамках однопараметровых корреляционных уравнений общего вида:

$$\lg k(pK_a) = a_0 + a_1 \Sigma \sigma^*, \quad (2)$$

где  $\sigma^*$  - рассчитанные индуктивные константы Тафта заместителей у неуглеродного реакционного центра. В тех случаях, когда применение уравнения (2) оказывалось неэффективным из-за неучета стерической составляющей влияния заместителей, расчет последней производился в рамках разработанной ранее модели фронтального стерического эффекта, которая позволяет рассчитывать стерические константы  $R'_s$  для любого заместителя у любого ПЦ:

$$R'_s = \sum_i \frac{R_i^2}{4 r_i^2} \quad (3),$$

(где  $R$  - радиус  $i$ - того атома заместителя,  $r$  - расстояние от него до ПЦ).

Таким образом, наряду с соотношением (2) литературные реакционные серии описывались и в рамках двухпараметровых регрессий:

$$\lg k(pK_a) = a_0 + a_1 \Sigma \sigma^* + a_2 \Sigma R'_s, \quad (4)$$

оперирующих расчетными величинами  $\sigma^*$  - индуктивных и  $R'_s$  - стерических параметров.

На основе одно- и двухпараметровых корреляционных уравнений типа (2) и (4) было описано 149 различных органических и элементоорганических реакционных серий, в которых в качестве реакционных центров были рассмотрены атомы олова, мышьяка, кремния, серы, кислорода, азота и фосфора. Большинство из обсуждаемых реакционных серий ранее не было проанализировано с использованием традиционных констант заместителей, либо авторами были получены корреляционные уравнения неудовлетворительного качества.

Успешное практическое применение разработанного подхода свидетельствует о его достаточной универсальности и высокой точности и при анализе реакционной способности как органических, так и самых разнообразных элементоорганических соединений, без каких-либо ограничений по природе заместителя и РЦ.

Плодотворным оказалось применение новой модели индуктивного эффекта и в решении конкретных практически значимых задач, решенных в рамках сотрудничества с рядом экспериментальных групп.

#### *Реакции разложения гидропероксида кумола*

Ниже приведены результаты обработки серии констант скорости реакции разложения гидропероксида кумола под действием производных бензилтиомочевин  $PhC(O)NHC(S)NR^2$ , полученные при сотрудничестве с Казанским государственным технологическим университетом (группа д.х.н., проф. Н.А.Мукменевой). Значения констант скорости  $k_T$ , установленные при разных температурах  $T$ , были проанализированы с использованием разработанных моделей индуктивного и стерического эффектов.

Параметры корреляций констант скорости с расчетными значениями индуктивных и стерических констант заместителей у атома азота приведены ниже:

$$lgk_{30} = (-0.048 \pm 0.012)\Sigma\sigma^* + (0.244 \pm 0.040)R_S + (1.087 \pm 0.257)$$

$$R=0.9749, N=5, S=0.041.$$

$$lgk_{70} = (0.007 \pm 0.007)\Sigma\sigma^* (0.124 \pm 0.023)R_S + (0.797 \pm 0.146)$$

$$R=0.9808, N=5, S=0.023.$$

$$lgk_{100} = (0.031 \pm 0.006)\Sigma\sigma^* + (0.056 \pm 0.028)R_S + (0.593 \pm 0.179)$$

$$R=0.9733, N=5, S=0.030.$$

Установленные корреляционные уравнения высокого качества позволили выразить константы скорости разложения гидропероксида кумола в количественных терминах электронного и стерического эффектов заместителей и позволяют осуществлять подбор вероятных заместителей для достижения оптимальной скорости этой промышленно важной реакции.

#### *ЯМР-спектры ФОС*

В продолжение исследований по применению разработанного подхода, в рамках совместной работы с профессором П. Финокьяро (университет Катаньи, Италия), был рассмотрен массив значений химических сдвигов атома водорода в ПМР - спектрах  $\alpha$ -аминофосфонатов.

Были установлены двухпараметровые корреляции с использованием рассчитанных  $\sigma^*$ - и  $R_S$ -констант заместителей у атома водорода:

$$\text{для соединений } (CH_3O)_2P(O)CH_2C_6H_4NH(-\text{цикло-}C_6H_{11}):$$

$$\delta CH = (0.686 \pm 0.074)\sigma^* + (-0.211 \pm 0.041)R_S + (2.679 \pm 0.286)$$

$$R=0.9698, N=14, S=0.086.$$

$$\delta NH = (-0.259 \pm 0.026)\sigma^* + (-0.074 \pm 0.024)R_S + (1.922 \pm 0.144)$$

$$R=0.9519, N=14, S=0.013.$$

для соединений  $(CH_3O)_2P(O)CH(1\text{-нафтил})NHC_6H_4X$ :

$$\delta CH = (0.268 \pm 0.155)\sigma^* + (0.387 \pm 0.282)R_S + (8.651 \pm 0.220) \\ R = 0.9993, N=4, S=0.003.$$

для соединений  $(CH_3O)_2P(O)CH(\text{цикло-}C_6H_{11})NH-C_6H_4X$ :

$$\delta CH = (0.340 \pm 0.029)\sigma^* + (0.216 \pm 0.030)R_S + (5.255 \pm 0.234) \\ R = 0.9527, N=17, S=0.030. \\ \delta NH = (6.306 \pm 0.356)\sigma^* + (4.465 \pm 0.356)R_S + (38.442 \pm 2.784) \\ R = 0.9799, N=16, S=0.293.$$

для соединений  $(CH_3O)_2P(O)CH_2C_6H_4XNHC_6H_4X$ :

$$\delta CH = (0.569 \pm 0.056)\sigma^* + (0.649 \pm 0.078)R_S + (9.612 \pm 0.579) \\ R = 0.9883, N=6, S=0.015. \\ \delta NH = (3.504 \pm 0.474)\sigma^* + (-0.712 \pm 0.552)R_S + (1.162 \pm 3.878) \\ R = 0.9903, N=6, S=0.303.$$

Таким образом, разработанный подход продемонстрировал высокую точность в описании некоторых физических свойств ФОС.

*Влияние индуктивного эффекта на биологическую активность ФОС.*

Практическая применимость разработанной модели индуктивного эффекта для анализа биологической активности ЭОС была исследована на примере антидепрессантной- (А), транквилизаторной (Т) активностей и параметров  $LD_{50}$  фосфорилированных гидразидов карбоновых кислот. Итоговые соотношения "структура – биоактивность" установлены в виде двухпараметровых корреляций с  $\sigma^*$ - и  $R_S$  – константами, рассчитанными для заместителей у атома фосфора, выступающего в качестве  $PII$ :

$$A = (0.454 \pm 0.036)\sigma^* + (1.401 \pm 0.104)R_S + (8.200 \pm 0.527) \\ R = 0.9739, N=13, S=0.056. \\ T = (-1.558 \pm 0.179)\sigma^* + (-5.865 \pm 0.444)R_S + (-26.500 \pm 2.054) \\ R = 0.9905, N=8, S=0.211. \\ LD_{50} = (-1408.70 \pm 232.20)\sigma^* + (4392.33 \pm 614.90)R_S + (29.660.6 \pm 3484) \\ R = 0.9841, N=6, S=193.6.$$

Качество полученных соотношений свидетельствует о применимости разработанного подхода для анализа биологической активности ФОС, дающего, таким образом, возможность эффективного прогнозирования антидепрессантной активности, транквилизаторной активности и параметров  $LD_{50}$  в рядах однотипных фосфорилированных гидразидов.

*Концепция "индуктивной" электроотрицательности.*

Базовое уравнение (1) разработанного подхода по-существу является формальным, и установление физического смысла атомарных констант  $\sigma_A$  представляется актуальной задачей.

Для решения данного вопроса мы исследовали количественные зависимости параметров  $\sigma_A$  от различных физических и геометрических параметров и установили ряд важных закономерностей. Так, было найдено соотношение, связывающее величины  $\sigma_A$  с разностью полинговских ЭО данного элемента и углерода (реакционного центра) и квадратом ковалентного радиуса элемента в соответствующем валентном состоянии:

$$\sigma_A = 7.84(\Delta\chi + 0.45)R^2 \quad (5)$$

Данная зависимость хорошо объясняет как величину, так и знак индуктивных констант.

Чтобы исключить систематическую поправку 0.45 в выражении (5) мы придали атому углерода значение его "индуктивной" ЭО, равное 2.10. При таком предположении выражение для атомарной константы  $\sigma_A$  принимает следующий вид:

$$\sigma_A = 7.84 \Delta\chi R^2 \quad (6)$$

Следует отметить, что уравнение (6) позволяет прояснить физическую природу индуктивного эффекта, связывая константу  $\sigma_A$ , отражающую способность атома к проявлению индуктивного эффекта, не только с его ЭО – движущей силой смещения электронной плотности – но и с площадью его валентной оболочки ( $R^2$ ), то есть способностью делокализовать возникающий заряд. Таким образом, индуктивный эффект того или иного элемента (заместителя) определяется как "разностью потенциалов" ( $\Delta\chi$ ), так и "емкостью":

$$\sigma^* = \sum_i \frac{\Delta\chi_i R_i^2}{r_i^2} \quad (7)$$

Кроме того, была получена близкая соотношению (7) корреляция, связывающая  $\sigma_A$  – константу элемента X связанного с атомом углерода как реакционным центром с дипольным моментом ( $\mu$ ) связи  $C_{sp^3}-X$ , приведенным к ее длине  $l$ :

$$\sigma_A = 9.370 R^2 \frac{\mu}{l} \quad (8)$$

#### *Определение "индуктивных" электроотрицательностей атомов и групп.*

Установленные уравнения не только выявили взаимосвязь между индуктивной константой заместителя и значениями электроотрицательностей составляющих его атомов, но также позволили ввести новую шкалу атомарной электроотрицательности, названной "индуктивной". "Индуктивные"  $\chi$ , которые могут быть получены из значений экспериментальных констант  $\sigma^*$  в рамках соотношения (7), отражают реальные донорно-акцепторные свойства атомов, проявляющиеся в реакционной способности соединений. Так, установленное значение "индуктивной" ЭО углерода  $\chi(C)=2.10$ , значительно отличающееся от соответствующего значения в шкале Полинга, по нашему мнению, являются реалистичным и неслучайным. О некоторой завышенности ЭО углерода в шкале Полинга свидетельствует тот факт, что соответствующая величина  $\chi(C)=2.55$  предполагает электроакцепторные свойства углерода по отношению к иоду  $\chi(I)=2.4$  и фосфору  $\chi(P)=2.2$ , что не соответствует действительности. Кроме того, незначительная полярность связи C-H свидетельствует о близости ЭО углерода и водорода, что также не соответствует их полиновским значениям ( $\chi(H)=2.1$ ).

Путем обратного пересчета на основе уравнения (7), мы рассчитали "индуктивные" значения  $\chi$  для ряда наиболее распространенных атомов в их различных валентных состояниях. Полученные величины "индуктивных" ЭО оказались в хорошем соответствии со шкалой Полинга (за исключением атома углерода) и рядом других известных шкал.

Кроме того, разработанная модель индуктивного эффекта позволяет выразить групповую ЭО заместителя через фундаментальные характеристики составляющих его атомов.

Рассмотрим стерическую константу  $R_s$ , определяемую на основе уравнения (2) и обладающую свойством аддитивности, позволяющем записать уравнение (3) в форме:

$$R_s = \sum_{i=1}^n \frac{R_i^2}{4 r_i^2} = \sum_i R_{s_i} \quad (9)$$

где  $R_{s_i} = \frac{R_i^2}{4 r_i^2}$  отражает стерическое влияние  $i$ -того атома на реакционный центр.



Суперпозиция уравнений (9) и (7) позволяет выразить индуктивную константу заместителя следующим образом:

$$\sigma^* = 31.36 \sum_i \Delta\chi_i R_{s_i} \quad (10)$$

В то же время, в рамках разработанной модели индуктивного эффекта  $\sigma^*$  - константа может быть с одинаковой точностью описана как на атомарном, так и на групповом уровне аддитивности. Таким образом, соотношение (10) можно также записать через соответствующие групповые параметры:

$$\sigma^* = 31.36 \Delta\chi_G R_{S_G} \quad ,$$

(где индекс G определяет групповые характеристики) или:

$$\sum_i \Delta\chi_i R_{s_i} = \Delta\chi_G R_{S_G}$$

Отсюда мы можем представить групповую ЭО заместителя  $\chi_G$  в виде функции ЭО составляющих его атомов, их ковалентных радиусов и межатомных расстояний:

$$\chi_G = \frac{\sum_i \chi_i R_i^2}{\sum_i \frac{R_i^2}{r_i^2}} \quad (11)$$

Установленное соотношение для групповой "индуктивной" ЭО позволяет проводить теоретический расчет значений  $\chi_G$  для любых групп, заместителей и лигандов у любых реакционных центров, исходя из фундаментальных характеристик составляющих их атомов.

В рамках уравнения (11) мы рассчитали в приближении углеродного реакционного центра значения "индуктивных" электроотрицательностей самых разнообразных несопряженных заместителей, которые представлены в таблице 1.

**Таблица 1. "Индуктивные" ЭО некоторых заместителей, рассчитанные по уравнению (11).**

Заместитель	$\chi$	Заместитель	$\chi$
F	4.00	CH <sub>2</sub> I	2.42
CH <sub>2</sub> F	2.56	OH	2.99
Cl	3.28	CH <sub>2</sub> OH	2.34
CH <sub>2</sub> Cl	2.43	OCH <sub>3</sub>	2.74
CHCl <sub>2</sub>	2.64	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2.65
Br	3.13	SH	2.69
CH <sub>2</sub> Br	2.42	CH <sub>2</sub> SH	2.31
CHBr <sub>2</sub>	2.59	SCH <sub>3</sub>	2.58
I	2.93	NH <sub>2</sub>	2.49

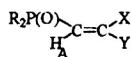
Установленные величины хорошо коррелируют с известными шкалами ЭО. Следует, однако, подчеркнуть, что выражение (11) для групповой электро-отрицательности обладает рядом несомненных преимуществ: оно позволяет в аналитическом виде выявить при прочих равных условиях определяющую роль центрального атома заместителя, позволяет получать значения электроотрицательности как групп, так и отдельных атомов в едином масштабе, учитывает пространственное строение заместителя позволяет корректно рассчитывать значения  $\chi$  для изомерных фрагментов и исследовать вопрос о количественной зависимости электроотрицательности заместителя от его конформации.

И, наконец, уравнение (11) позволило выявить взаимосвязь между тремя основными количественными характеристиками заместителя – его индуктивной ( $\sigma^*$ ) и стерической ( $R_S$ ) константами и значением групповой электроотрицательности  $\chi_G$ :

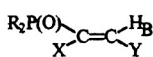
$$\sigma^* = 4\Delta\chi_{G-RC}R_S' \quad (12)$$

*"Индуктивная" ЭО в описании констант спин-спинового взаимодействия Р-Н в фосфорилированных этиленах.*

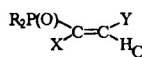
Преимущества разработанной шкалы "индуктивных" констант были использованы в решении ряда практически значимых задач. Так, в рамках совместной работы с проф. Б.И. Бузыкиным, проф. Т.А. Зябликовой и проф. Н.Г. Хусановой был обсчитан объемный массив данных по константам спин-спинового взаимодействия (КССВ)  $J_{PH}$  в фосфорилированных этиленах трех типов:



(13)



(14)



(15)

Ранее в литературе приводились некоторые корреляции (правда, недостаточно высокого качества), связывающие КССВ подобных соединений с суммой групповых электроотрицательностей заместителей у двойной связи. В то же время, малодоступность значений  $\chi$  для большого числа заместителей (особенно элементоорганических) существенно сдерживало применение соотношений "структура-свойство" в анализе ЯМР-спектров и структуры молекул.

Предположив, что заместители в разных положениях относительно протонов двойной связи оказывают на величину  $J_{PH}$  влияния разной интенсивности, мы рассчитали значения  $\chi_{гем}$ ,  $\chi_{цис}$ ,  $\chi_{тр}$  – "индуктивных" ЭО заместителей в гем-, цис- и транс-положениях к рассматриваемому протону. Полученные величины ЭО позволили установить корреляции высокого качества, корректно описывающие КССВ для производных со всеми тремя возможными взаиморасположениями винильного протона и фосфорильной группы:

для производных (13):

$$^2J_{PHa} = (33.52 \pm 0.738)\chi_{гем} + (-1.326 \pm 0.436)\chi_{цис} + (-3.615 \pm 0.540)\chi_{тр} + (54.284 \pm 0.018) \\ R=0.9869, N=75, S=1.492$$

для производных (14):

$$^3J_{PHb} = (-10.279 \pm 0.545)\chi_{гем} + (11.554 \pm 0.768)\chi_{цис} + (-9.41 \pm 0.458)\chi_{тр} + (37.118 \pm 2.487) \\ R=0.9904, N=40, S=1.106$$

для производных (15):

$$^3J_{PHc} = (-3.616 \pm 0.504)\chi_{гем} + (-10.526 \pm 0.782)\chi_{цис} + (60.667 \pm 1.771)\chi_{тр} + (75.827 \pm 5.768) \\ R=0.9953, N=25, S=1.464$$

(где  $H_A$ ,  $H_B$ ,  $H_C$  – протоны, находящиеся, соответственно, в гем-, цис- и транс-положении к фосфорильной группе).

Таким образом, разработанный подход адекватно и с высокой точностью описал исследованный массив экспериментальных КССВ в самых разнообразных фосфорилированных этиленах, что позволяет эффективно использовать "индуктивные" ЭО как для теоретического расчета КССВ, так и для решения обратной задачи – определения геометрической структуры молекулы по данным ЯМР-спектроскопии.

*Схема расчета «индуктивных» парциальных зарядов*

Исключительная работоспособность разработанных подходов и устойчивость получаемых с их помощью решений предопределили необходимость анализа физического смысла ла устанавливаемых закономерностей с точки зрения фундаментальных физических законов.

Так, соблюдается аналогия разработанной модели с уравнениями теории электростатической индукции. В частности, в соответствии с этой теорией поток вектора электростатической индукции  $N$  через сферическую поверхность радиуса  $R$  определяется как:

$$N = R^2 \frac{q}{4r^2} \quad (16)$$

В то же время, если рассмотреть представление базового уравнения разработанной модели (1) с учетом установленной корреляции (8), то, заменив приведенный дипольный момент  $\mu_i$  величиной соответствующего парциального заряда  $q$ , можно определить индуктивную константу одноатомного заместителя следующим образом:

$$\sigma^* = \frac{qR^2}{r^2} \quad (17)$$

Очевидное подобие уравнений (16) и (17) может придать индуктивной константе одноатомного заместителя смысл потока вектора электростатической индукции, проходящего через его поверхность и создаваемого зарядом, возникающим в результате его парного индуктивного взаимодействия с реакционным центром. Это предположение находится в соответствии и с теоремой Остроградского-Гаусса, согласно которой поток вектора электростатической индукции через замкнутую поверхность, в качестве которой мы можем рассмотреть как поверхность  $R^2$  отдельного атома, так и поверхность молекулы  $\Sigma R^2$ , равен сумме зарядов, расположенных внутри нее  $N = \Sigma N(i) = \Sigma q(i)$  и, очевидно, отвечает принципу электронейтральности молекулы. Отсюда для пары взаимодействующих атомов А и В можно получить выражение для "индуктивного" заряда на А:

$$\Sigma q = \Sigma \sigma^* \Rightarrow q_A = \Sigma \sigma^* = \sigma_{AB}^* + \sigma_{BA}^* = \frac{\Delta\chi_{B-A}(R_B^2 + R_A^2)}{r_{B-A}^2}$$

Нормировку данного соотношения к размерности  $q$ , выраженной в единицах элементарного заряда  $[e]$ , можно провести на основе установленной корреляции (8), связывающей разность "индуктивных" электроотрицательностей с зарядом, выраженным в размерности [дебай/ангстрем]. С учетом того, что  $1\text{Д} = 3.336 \cdot 10^{-30}\text{ К м}$ , а  $[e] = 1.60219 \cdot 10^{-19}$  получаем следующее выражение:

$$q_A = 0.25 \frac{\Delta\chi_{B-A}(R_B^2 + R_A^2)}{r_{B-A}^2} \quad (18),$$

в котором  $R$  и  $r$  имеют размерность ангстрема  $[A]$ , а параметр  $q$  выражается в единицах элементарного заряда  $[e]$ .

Возможность расчета парциальных зарядов на базе полученного выражения мы продемонстрируем на примере простейших систем - галогеноводородов. В таблице 2 представлены приведенные дипольные моменты  $\mu_i$  молекул галогеноводородов и соответствующие теоретические величины  $q$ , рассчитанные в рамках уравнения (18).

**Таблица 2.** Приведенные дипольные моменты  $\mu_i$  молекул галогеноводородов  $HX$  и соответствующие "индуктивные" заряды на атомах водорода, рассчитанные по уравнению (18), а также значения локальных и глобальных "индуктивных" индексов.

Молекула	$\mu_i, [D/A]$	$q(H), [e]$	$\eta^1(H)$	$\eta^1(X)$	$\eta^1(HX)$	$\chi^1(H)$	$\chi^1(X)$	$\chi(HX)$
<b>HF</b>	2.09	0.185	9.82	2.16	1.77	3.91	3.60	3.66
<b>HCl</b>	0.81	0.131	18.49	1.70	1.55	4.51	3.06	3.18
<b>HBr</b>	0.56	0.119	23.04	1.60	1.49	4.83	2.94	3.06
<b>HI</b>	0.26	0.100	29.52	1.50	1.43	5.05	2.78	2.89

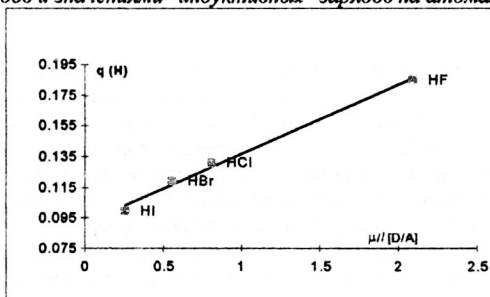
Значения  $\frac{\mu}{I}$ , отражающие реальное распределение электронной плотности в молекулах галогеноводородов, образуют с теоретическими величинами  $q$  корреляцию высокого качества:

$$q = (-2.0104 \pm 0.159) + (15.156 \pm 0.801) \mu/I$$

$$R=0.9972, N=4, S=0.0735.$$

Данная зависимость графически представлена на схеме 2:

**Схема 2.** Соотношение между приведенными дипольными моментами молекул галогеноводородов и значениями "индуктивных" зарядов на атомах водорода в них.



Если перейти от пары взаимодействующих атомов к рассмотрению многоатомной несопряженной системы, то заряд, возникающий на  $i$ -м атоме, можно рассчитать в рамках аддитивного рассмотрения попарных индуктивных взаимодействий с остальными атомами  $j$  молекулы:

$$q_i = 0.250 \sum_{j \neq i} \frac{\Delta\chi_{j-i}(R_j^2 + R_i^2)}{r_{j-i}^2} \quad (19)$$

Таким образом, разработанный метод расчета "индуктивных" парциальных зарядов, с одной стороны, проясняет природу и физический смысл индуктивного эффекта, связав его фундаментальными законами электростатики. С другой, - предложенная схема открывает новые возможности доступного расчета парциальных зарядов, особенно актуального для макромолекул, например, протеинов.

*Расчет "индуктивных" электроотрицательностей in situ. "Индуктивная" химическая жесткость.*

Необходимо отметить, что при выводе уравнений групповой ЭО (11) и расчета парциальных зарядов (19) не использовались известные процедуры усреднения (выравнивания) атомарных  $\chi$  и, таким образом, не затрагивался вопрос об изменении электроотрицательности. В то же время вопрос об *in situ* электроотрицательностях связанных атомов и об их равенстве является одним из важнейших в современной концепции описания внутри-молекулярных взаимодействий. Мы проанализировали данную проблему с точки зрения установленных закономерностей индуктивного и стерического влияния.

Уравнение (18) для "индуктивных" зарядов в двухатомной системе АВ:

$$q_A = 0.25 \frac{\Delta\chi_{B-A}(R_B^2 + R_A^2)}{r_{B-A}^2},$$

может быть иначе записано в виде суперпозиции (с учетом противоположных знаков) взаимного индуктивного влияния А и В:

$$q_A = (\sigma_{AB}^* - \sigma_{BA}^*)$$

Если разделить данное соотношение на стерический параметр  $R_{SA}$ , описывающий экранирование атома В атомом А, тогда в полученном равенстве:

$$\frac{q_A}{R_{SA}} = \frac{\sigma_{B-A}^*}{R_{SA}} - \frac{\sigma_{A-B}^*}{R_{SA}} \Leftrightarrow \frac{\sigma_{B-A}^*}{R_{SA}} = \frac{\sigma_{A-B}^*}{R_{SA}} + \frac{q_A}{R_{SA}}$$

слагаемое правой части  $\frac{\sigma_{A-B}^*}{R_{SA}}$ , согласно ранее установленному соотношению (12)

(связывающему индуктивный и стерический параметры заместителя с его групповой ЭО), можно представить как разность "нулевых" ( $\chi^0$ ) электроотрицательностей А и В:

$$\frac{\sigma_{A-B}^*}{R_{SA}} = 4(\chi_A^0 - \chi_B^0)$$

Таким образом, заряд  $q_A$  на атоме А будет определяться по формуле (19) с учетом стерического влияния атома А на все остальные  $i$ -тые атомы системы:

$$\chi_A = \chi_A^0 + \frac{1}{4R_{SA}} q_A = \chi_A^0 + \frac{1}{R_A^2 \sum_i \frac{1}{r_{A-i}^2}} q_A$$

Полученная зависимость, связывающая электроотрицательность связанного атома с соответствующим "нулевым" значением  $\chi$  и зарядом на нем, воспроизводит известную формулу для *in situ* ЭО:  $\chi = \chi^0 + 2\eta q$ , где  $\eta$  - химическая жесткость соответствующего атома, отражающая чувствительность атомарной электроотрицательности к изменению заряда.

Таким образом, "индуктивная" химическая жесткость атома  $\eta$  в рамках разработанного подхода может быть отождествлена с геометрическими характеристиками связанного атома - обратным значением константы стерического экранирования этим атомом остальной части молекулы.

$$\eta_A = \frac{1}{R_A^2 \sum_i \frac{1}{r_{A-i}^2}} \quad (20)$$

Аналогичным образом можно получить соотношение для "индуктивной" групповой жесткости:

$$\eta_G = \frac{1}{4 \sum_{i \in G} R_{Si}},$$

где  $i$  - индекс атомов, входящие в состав заместителя G, а  $R_{Si}$  - соответствующие константы стерического влияния атомов на остальную часть молекулы.

В свою очередь, "индуктивная" мягкость группы атомов будет определяться как сумма соответствующих атомарных значений:

$$s_G = \sum_{i \in G} s_i = \sum_G \sum_{j=1}^N \frac{R_i^2 + R_j^2}{r_{i-j}^2}$$

Следует отметить, что, согласно введенным определениям, атомарные и групповые "индуктивные" мягкости и жесткости не являются обратными величинами. В то же время,

глобальная мягкость молекулы  $S_{MOL} = \sum_i s_i = \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^{N-1} \frac{R_i^2 + R_j^2}{r_{i-j}^2}$  и соответствующая

глобальная жесткость  $\eta_{MOL} = \frac{1}{\sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^{N-1} \frac{R_i^2}{r_{i-j}^2}}$  являются обратными величинами:  $S_{MOL} = \frac{1}{2\eta_{MOL}}$ .

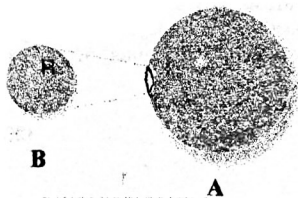
В рамках установленных соотношений, описывающих параметры локальных и глобальных химических жесткости-мягкости как функции атомарного стерического экранирования, мы рассчитали значения  $\chi$  и  $\eta$  для молекул галогеноводородов и атомов в них. Соответствующие данные также представлены в таблице 2. Их анализ позволяет говорить о том, что, несмотря на известную условность процедуры сравнения значений *in situ* ЭО и  $\eta$  для различных соединений, значения рассчитанных "индуктивных" параметров в ряду соединений НХ представляются разумными.

### Принцип максимальной жесткости.

Это известное эмпирическое правило, впервые сформулированное Пирсоном, подразумевает, что при прочих равных условиях молекулы стремятся организоваться наиболее "жестким" образом.

В литературе отсутствует строгое единое физическое обоснование принципа максимальной жесткости. Однако в рамках разработанного нами подхода к "индуктивной" химической жесткости данная тенденция получает очевидное обоснование и подтверждение

**Схема 3.** Радиальное экранирование пары атомов



Так, общеизвестным является тот факт, что любая молекулярная система в отсутствие специальных эффектов стабилизации стремится к наименее заслоненной геометрии, что соответствует минимизации параметров взаимного стерического влияния атомов  $\frac{R_i^2}{r_{i-j}^2}$  (или относительных площадей взаимного радиального экранирования атомов - см схему 3).

В этом случае величина  $\eta_{MOL} = \frac{1}{\sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^{N-1} \frac{R_i^2}{r_{i-j}^2}}$  будет,

очевидно, стремиться к своему максимуму, что полностью подтверждает принцип максимальной жесткости.

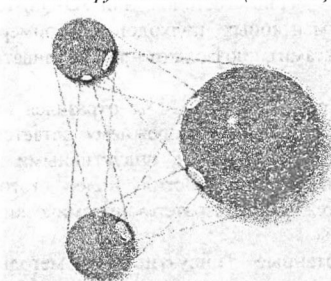
### Физический смысл "индуктивных" индексов.

Как уже было продемонстрировано, установление аналогий между математическим аппаратом разработанных количественных моделей и известными уравнениями электростатики существенно проясняет природу электронных и стерических эффектов заместителей. Аналогичным образом можно прояснить природу введенных "индуктивных" индексов жесткости - мягкости атомов, групп и молекул и продемонстрировать, что они действительно отражают способность к делокализации заряда.

Вновь вернемся к рассмотрению взаимодействия пары атомов А и В, распределение "индуктивного" заряда, между которыми определяется соотношением (18). Уже упоминалось, что количественные соотношения, установленные в рамках разработанных моделей, свидетельствуют о пропорциональности "индуктивных" свойств связанного атома его "емкости". Более того, если предположить, что атомы А и В образуют

конденсаторную пару (схема 4), то уравнению парциального заряда (18) можно придать следующую интерпретацию.

Схема 4. Групповая емкость (мягкость)



Записав выражении (36) в следующем виде:

$$q_A = \frac{\Delta\chi_{B-A}(R_B^2 + R_A^2)r}{4r_{B-A}^2 r} \quad (21)$$

можно принять разность электроотрицательностей за напряженность однородного поля между А и В (в соответствии с геометрическими системами ЭО такое предположение представляется справедливым). Величину  $\Delta\chi_{A-B}r$  тогда соответствует напряжению U между обкладками плоского конденсатора, разделенными расстоянием r.

Соответственно, параметр  $\frac{R_A^2 + R_B^2}{4r_{A-B}^2}$  - не что иное, как

емкость конденсатора, образованного атомами А и В. Действительно, наблюдается полная аналогия с известной формулой емкости плоского конденсатора:  $C = \epsilon\epsilon_0 S/d$ , где С - емкость плоского конденсатора, S - площадь его обкладок, а d-расстояние между ними. Отношение

$\frac{R_A^2 + R_B^2}{4r_{A-B}^2}$  в полученном уравнении (21), в соответствии с определением стерического

индекса  $R_S$ , является суммой относительных заслоненных поверхностей рассматриваемых атомов, то есть соответствует S, а параметр r в знаменателе отношения (21) имеет смысл расстояния между обкладками d. (для простоты параметры  $\epsilon\epsilon_0$  в расчет не принимаются).

Таким образом, смещение электронной плотности, возникающее в результате индуктивного взаимодействия в системе АВ, определяется величиной заряда, который может быть аккумулирован между конденсаторными обкладками, соответствующими экранированным поверхностям атомов А и В. Форма записи q на основе соотношения (21) полностью соответствует физическому определению емкости конденсатора:

$$q = CU,$$

где С - емкость, U - напряжение между обкладками.

В общем случае, то есть при рассмотрении системы "реакционный центр - заместитель (остальная часть молекулы)", в качестве конденсатора, относительная площадь одной его обкладки будет определяться суммарной поверхностью, экранируемой атомом-

реакционным центром  $R_i^2 \sum \frac{1}{4r_{ij}^2}$ , где i - реакционный центр, j- остальные атомы

молекулы. В таком представлении "индуктивная" локальная жесткость, определяемая соотношением (20), приобретает физический смысл относительной площади обкладки конденсатора, образованной атомом.

Площадь другой обкладки, соответственно, складывается из проекций атомов заместителя

на поверхность реакционного центра:  $\sum_j \frac{R_j^2}{4r_{ji}^2}$ , то есть их сумма - относительная

эффективная обкладка конденсатора, образованного атомом и остальной частью молекулы

- есть ни что иное, как "индуктивная" мягкость этого атома.  $\sum_{j \neq i} \frac{(R_j^2 + R_i^2)}{4r_{ji}^2} = \frac{s_i}{4}$

### *Трёхмерный корреляционный анализ. Концепция и аспекты практического применения.*

На протяжении последнего десятилетия основной тенденцией развития количественных QSAR - методов стала разработка так называемых 3х - мерных методов, или 3D-QSAR, которые, в отличие от более традиционных фрагментарных подходов (например, оперирующих универсальными групповыми константами), позволяют рассматривать реальные трехмерные структуры молекул.

В то же время, достигнутый за последние годы прогресс в 3D-QSAR не отразился на методологии традиционного корреляционного анализа, который по-прежнему остается формальным подходом, оперирующим эмпирическими стерическими, индуктивными и резонансными константами на групповом уровне аддитивности. Более того, корреляционные уравнения все чаще рассматриваются как экстратермодинамические соотношения, не имеющие под собой физической основы.

Представленные в предыдущих разделах разработанные "индуктивные" методы теоретического расчета полярных и пространственных характеристик атомов, заместителей и молекул, оперируют реальными межатомными расстояниями, также могут быть причислены к 3D - QSAR - подходам.

Развитие данных подходов привело к возникновению принципиально нового количественного метода описания эффектов заместителей, названного "3-х - мерным корреляционным анализом".

### *Математический аппарат 3-х - мерного корреляционного анализа.*

Тот факт, что уравнения как для стерической  $R'_i = \sum_i \frac{R_i^2}{4r_{rc-i}^2}$ , так и индуктивной  $\sigma^* = \sum_i \frac{\sigma_i}{r_i^2}$

констант предполагают их зависимость от параметров  $1/r^2$ , позволяет по-новому записать двухпараметровое уравнение Тафта:

$$\Delta\Delta G = \rho \sum_i \sigma^* + \delta \sum_i E_s \quad (22)$$

в котором, в соответствии с принципом линейности свободных энергий (ЛСЭ), индуктивные и стерические параметры рассматриваются как независимые аргументы линейного равенства (22). Если в него подставить полученные соотношения для индуктивной и стерической констант, то для системы "РЦ-остальная часть молекулы" получим:

$$\Delta\Delta G = const_1 \sum_{i \neq rc} \frac{\sigma_{i,l}}{r_{rc-i}^2} + const_2 \sum_{i \neq rc} \frac{R_i^2}{r_{rc-i}^2} = \sum_{i \neq rc} \frac{g_i}{r_{rc-i}^2} \quad (23)$$

где  $N$  - число атомов в молекуле,  $rc$  - атом, выбранный в качестве реакционного центра,  $r_{rc-i}$  - расстояние между атомом  $i$  и реакционным центром, а операционный параметр  $g$  отражает способность атома определенного сорта к проявлению внутримолекулярных эффектов, определяющих величину  $\Delta\Delta G$ .

Данное приближение позволяет, прежде всего, проверить принципиальную возможность определения операционных атомарных констант  $g$ , соответствующих атомам разного типа и зависящих от их природы и валентного состояния. Следующий шаг заключается в определении их физического смысла.

Формализм разработанного подхода предполагает, что, в принципе, каждый атом, встречающийся во всех молекулах реакционной серии, можно рассматривать как потенциальный реакционный центр. В этом случае для каждой молекулы, входящей в состав реакционной серии, все ее остальные  $N-1$  атомов рассматриваются как единый суб-заместитель.



Следует отметить, что предложенная процедура 3х-мерного корреляционного анализа позволяет рассматривать любые количественные характеристики, так или иначе связанные с изменением свободной энергии  $\Delta G$  без предварительного определения стандартного значения  $\Delta G^0$ , как того требуют традиционные корреляционные методы; соответствующая величина может быть установлена как свободный член линейного соотношения (24):

$$\Delta G = \Delta G^0 + \sum_{i \neq rc}^{N-1} \frac{g_i}{r_{rc}^2} \quad (24)$$

Очевидно, что предложенная схема должна *a priori* успешно работать при описании реакционных серий, которые в принципе могут быть количественно проанализированы с использованием индуктивных и стерических групповых констант, поскольку параметры  $\sigma^*$  и  $R'$ , теоретически рассчитываемые в рамках базовых для описываемого подхода уравнений (1) и (2а), находятся в превосходном соответствии с их экспериментальными табличными значениями.

#### Полярный резонанс.

Поскольку лежащие в основе разработанного подхода модели описывают только индуктивные и стерические взаимодействия, возможный вклад резонансного эффекта в величину  $\Delta G$  не может быть учтен непосредственно. Тем не менее, было установлено, что аддитивная модель индуктивного эффекта достаточно адекватно описывает электронные взаимодействия в различных сопряженных системах, и лишь некоторые из них, подверженные влиянию прямого полярного сопряжения, могут составить исключение. Таким образом, разработанный подход потенциально обладает достаточно широкой предсказательной способностью.

Собственно процедура 3-х - мерного корреляционного анализа включает три последовательных операции.

Подготовка исходных данных. Первым шагом является создание стандартных структурных файлов молекул реакционной серии. В файле, описывающем оптимизированную геометрию молекулы, каждому ее атому ставится в соответствие номер, тип и пространственные координаты. Атомарные типы, операционные параметры  $g$  которых являются неизвестными уравнения (24), определяются согласно природе и валентному состоянию атомов. Их ионизация, сопряжение или специфическое молекулярное окружение также могут быть учтены (например, можно рассмотреть 2 типа  $sp^2$  - углерода – для атомов C= входящих в C=C или C=O фрагменты, соответственно). Следует отметить, что процедура определения атомарных типов не имеет каких-либо строгих ограничений, что существенно расширяет возможности метода.

Составление R - Матрицы. Формализм разработанного подхода предполагает, что для каждой молекулы реакционной серии должен быть определен атом, являющийся ее реакционным центром. Для этого вводится вектор  $rc$ , длина которого равна числу молекул реакционной серии  $M$  и содержащий последовательность номеров атомов, выбранных в качестве реакционных центров  $[rc_1, rc_2, \dots, rc_M]$ .

После того, как реакционные центры молекул определены, необходимо составить R -

матрицу сумм  $\sum_k \frac{1}{r_{rc-k}^2}$ , соответствующих представленным атомарным типам:

$$R = \begin{bmatrix} \left( \sum_k \frac{1}{r^2_{rc-m_k}} \right)_{j,1} & \left( \sum_k \frac{1}{r^2_{rc-m_k}} \right)_{j,2} & \dots & \left( \sum_k \frac{1}{r^2_{rc-m_k}} \right)_{j,K} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \left( \sum_k \frac{1}{r^2_{rc-m_k}} \right)_{j,1} & \left( \sum_k \frac{1}{r^2_{rc-m_k}} \right)_{j,2} & \dots & \left( \sum_k \frac{1}{r^2_{rc-m_k}} \right)_{j,K} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \left( \sum_k \frac{1}{r^2_{rc-m_k}} \right)_{M,1} & \left( \sum_k \frac{1}{r^2_{rc-m_k}} \right)_{M,2} & \dots & \left( \sum_k \frac{1}{r^2_{rc-m_k}} \right)_{M,K} \end{bmatrix}$$

В представленной  $[M \times K]$  - матрице  $M$  - число вертикальных элементов матрицы (строк), соответствующее числу молекул реакционной серии,  $K$  - число горизонтальных элементов (колонок), определяемое типами атомов, представленных в молекулах серии. Значение  $k$  соответствует числу атомов типа  $m$  в молекуле  $j$ , а  $r_{rc-m_k}$  - расстояниям между атомами типа  $m$  и реакционным центром  $rc$  в молекуле  $j$ . Если атом(ы) типа  $m$  не представлены в молекуле  $p$ , то соответствующий элемент матрицы принимается равным 0.

**PLS – решение.** После того, как  $R$ -матрица определена, вектор  $M$  - значений  $\Delta G$ ,

$$\Delta G = \begin{bmatrix} \Delta G_1 \\ \Delta G_2 \\ \dots \\ \Delta G_M \end{bmatrix}$$

собственно являющихся предметом анализа, может быть рассмотрен как массив зависимых параметров.

Запишем уравнение (24) в матричной форме:

$$R g = \Delta G \quad (25)$$

Очевидно, что его решением является вектор операционных атомарных параметров  $g_i$

$$\begin{bmatrix} g_1 \\ g_2 \\ \dots \\ g_K \end{bmatrix}, \text{ соответствующих } K \text{ атомарным типам.}$$

Если число молекул реакционной серии превосходит число определенных атомарных типов, то есть  $M > K$ , система (25) является согласованной и может быть решена относительно  $g$ .

В качестве одного из приближительных способов решения системы (25) можно использовать метод наименьших квадратов. В этом случае вертикальные элементы  $R$ -матрицы можно рассматривать как массивы независимых, а вектор  $\Delta G$  как массив зависимых значений многопараметровой линейной регрессии. Если соответствующая регрессия вида (24) установлена с достаточно высокой точностью, то ее линейные коэффициенты представляют собой не что иное, как операционные атомарные константы  $g_i$ , соответствующие изначально определенным типам атомов. Свободный член регрессии (24) может рассматриваться как стандартное значение  $\Delta G^0$  реакционной серии, не требующее предварительного постулирования.

*Анализ физического смысла операционных атомарных параметров  $g$ .*

Атомарные операционные константы  $g_i$ , устанавливаемые в рамках базового соотношения (24), могут использоваться для расчета неизвестных значений  $\Delta G$  для однотипных молекулярных систем, состоящих из атомов с известными  $g_i$ . В тоже время очевидно, что

параметры  $g_i$  не отражают вкладов индуктивной и стерической составляющих в эффект заместителей, и их физический смысл остается неопределенным. Таким образом, анализ значений  $g_i$  является актуальной задачей, и корреляции, найденные ранее в рамках стерической и индуктивной моделей, могут служить его основой.

Уравнения для индуктивной и стерической констант (7) и (3) позволяют представить устанавливаемые в рамках общего соотношения (26) атомарные параметры  $g_i$  в виде суперпозиции индуктивной и стерической составляющих.

$$g_i = a \Delta \chi_{i-RC} R_i^2 + b R_i^2 \quad (26)$$

Очевидно, что если удовлетворительная корреляция типа (26) установлена, то на ее основе можно не только рассчитывать неизвестные значения  $g_i$ , но также и выразить зависимые параметры  $\Delta G$  через индуктивные и стерические константы Тафта в рамках обычного двухпараметрового уравнения (22).

Если "индуктивная" электроотрицательность атома - реакционного центра неизвестна, то значения  $g$  могут быть установлены в рамках двухпараметровой корреляции (27):

$$g_i = a' \chi_i R_i^2 + b' R_i^2, \quad (27)$$

где коэффициент  $b'$  включает величину  $\chi_{RC}$ . Таким образом, корректное разделение индуктивного и стерического эффектов требует точного установления природы (ЭО) реакционного центра.

Тем не менее, соотношение (27) позволяет проводить расчет неизвестных значений  $g_i$ , которые, в свою очередь, могут использоваться для получения неизвестных параметров  $\Delta G$  в рамках уравнения (24).

Разработанная процедура 3-х - мерного корреляционного анализа, рассматривающая эффект заместителей без его предварительного разделения на стерическую и полярную составляющие, обладает рядом несомненных преимуществ:

1. Прежде всего, она свободна от ограничений, связанных с выбором подходящей шкалы заместителей (наиболее полной или подходящей).
2. Используемое приближение "РЦ-остальная часть молекулы", когда все атомы, кроме РЦ, рассматриваются как один суб-заместитель, исключает неопределенность выбора стандарта для реакционной серии, что зачастую представляет существенную трудность для традиционных методов корреляционного анализа. Как уже было показано, соответствующее стандартное значения  $\Delta G^0$  может быть определено как свободный член многопараметровой регрессии (24).
3. Обсуждаемый метод оперирует непосредственно межатомными расстояниями, что делает его конформационно - чувствительным, в отличие от всех известных ЛСЭ-подходов.
4. Разработанный подход позволяет учитывать эффект ионизации (путем отнесения атома в его ионизированном и электронейтральном состояниях к двум различным типам), что имеет принципиальную важность для многоосновных молекул.
5. В рамках предложенной модели возможно рассмотрение всех потенциальных реакционных центров серии, что, кроме всего прочего, может дать дополнительную информацию о механизме исследуемого процесса.
6. Немаловажно и то обстоятельство, что сколь угодно объемные массивы данных в рамках разработанного подхода, оперирующего простым математическим аппаратом матричной алгебры, могут быть проанализированы быстро и эффективно.

Разработанный метод принципиально меняет методологию корреляционного анализа, заменив итеративной компьютеризированной процедурой привычный поиск подходящих табличных значений групповых констант, составляющих линейную корреляцию с экспериментальными данными.

Практические преимущества и возможности разработанного 3D - подхода были впервые продемонстрированы на классических реакционных сериях диссоциации карбоксильных кислот и протонированных органических аминов, послуживших в свое время основой создания традиционного корреляционного анализа.

*Трехмерный корреляционный анализ в описании диссоциации карбоксильных кислот и органических аминов.*

Значения констант диссоциации 827 разнообразных неароматических карбоксильных кислот (в том числе полипептидов) были приведены к стандартным условиям (25C и  $I=0$ ) и проанализированы методом трехмерного корреляционного анализа в рамках соотношения:

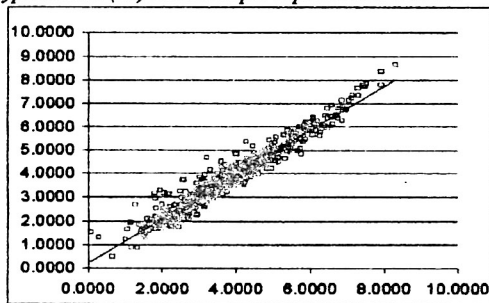
$$pK_{RCOOH} = const + \sum_{i=1}^{N-1} \frac{\delta_i^a}{r_i^2} \quad (28),$$

Параметр  $\delta_i^a$  в уравнении (28) - введенная операционная константа, отражающая способность атома определенного типа влиять на  $pK_a$  кислоты,  $r_i$  - расстояние от атома  $i$  до реакционного центра (атома кислорода карбоксильной группы),  $N$  - число атомов в молекуле  $RCOOH$ .

Всего был определен 21 атомарный тип, представленный в молекулах данной серии. Таким образом, была получена  $[827 \times 21]$   $R$  - матрица, вертикальные элементы которой рассматривались как независимые переменные, в то время как значения термодинамических  $pK_a$  - как зависимые переменные полиномиального уравнения (28).

Соответствующая многопараметровая регрессия (28) была установлена с высокой точностью:  $Const = 4.84 \pm 0.12$ ;  $R = 0.9703$ ;  $N = 827$ ;  $So = 0.1035$ . На схеме 5 соотношение между установленными и экспериментальными значениями  $pK$  карбоксильных кислот представлено графически.

**Схема 5. Экспериментальные и рассчитанные по уравнению (28) значения  $pK$  карбоновых кислот.**



При рассмотрении констант диссоциации аминов в рамках трехмерного корреляционного анализа мы не разделяли общий массив, содержащий 802 значения  $pK_a$ , органических аминов на серии первичных, вторичных и третичных производных.

Термодинамические значения  $pK_a$  аминов были затем рассмотрены как зависимые переменные единого полиномиального уравнения:

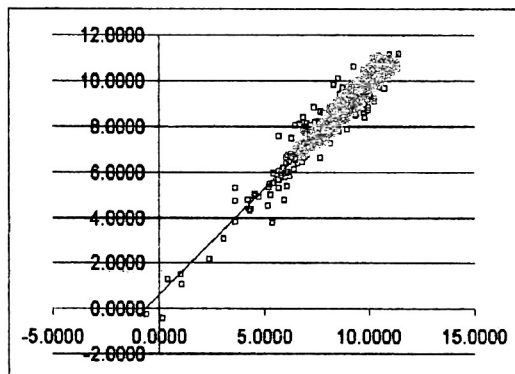
$$pK_{R_3N} = const + \sum_{i=1}^{N-1} \frac{\delta_i^b}{r_i^2}, \quad (29)$$

Аналогичным образом, в рамках разработанного подхода была рассмотрена реакционная серия констант диссоциации  $pK_a$ , соответствующих различным протонированным органическим аминам.

Общеизвестно, что основность аминов определяется полярным влиянием заместителей у атома азота и может быть количественно описана соответствующими индуктивными константами. Подобные соотношения многократно приводились в литературе для серий первичных, вторичных и третичных аминов.

где  $\delta_i^b$  - операционный параметр, отражающий относительный вклад атома данного типа в параметр основности амина,  $r_i$  - расстояние от атома  $i$  до ионизируемого атома азота.

Схема 6. Экспериментальные и рассчитанные по уравнению (29) значения  $pK_a$  аминов.



Многопараметровая регрессия (29) была установлена с высокой точностью: ( $const = 9.121 \pm 0.019$ ;  $R = 0.9659$ ;  $N=802$ ;  $So=0.1819$ ), что позволяет использовать полученные операционные константы  $\delta_i^b$  для расчета основности органических неароматических аминов. Корреляция между экспериментальными и установленными значениями  $pK_a$  аминов представлена в графическом виде на схеме 6. Отметим, что весь рассмотренный массив значений  $pK_a$  для первичных, вторичных и третичных производных, был описан единой корреляцией (29) высокого качества.

Таким образом, установленные в рамках соотношений (28) и (29) значения параметров  $\delta_i^a$  и  $\delta_i^b$  могут быть использованы соответственно для расчета констант диссоциации неароматических карбоновых кислот и аминов сколь угодно сложного строения, но содержащих атомы только определенных типов.

Физический смысл установленных параметров  $\delta_i^a$  и  $\delta_i^b$  был проанализирован в соответствии с разработанным соотношением (27).

Были установлены следующие корреляции с соответствующими величинами  $\chi R^2$  и  $R^2$ :

$$\delta_i^a = (-14.51 \pm 1.33) \chi_i R_i^2 + (32.14 \pm 3.89) R_i^2 \quad (30)$$

$$R = 0.9395; N=15; S^0 = 2.7478.$$

$$\delta_i^b = (-32.14 \pm 1.97) \chi_i R_i^2 + (69.99 \pm 5.53) R_i^2 \quad (31)$$

$$R = 0.9781; N=14; S^0 = 3.6558.$$

Корреляции (30), (31) могут также быть представлены следующим образом:

$$\delta_i^a = -14.51 (\chi_i - 2.21) R_i^2 \quad (32)$$

$$\delta_i^b = -32.14 (\chi_i - 2.17) R_i^2 \quad (33)$$

Суперпозиция уравнений (28) и (32) позволяет, таким образом, выразить константы диссоциации  $pK$  карбоновых кислот  $RCOOH$  (когда атом ионизируемого кислорода рассматривается в качестве реакционного центра) через фундаментальные параметры составляющих атомов:

$$pK_{RCOOH} = 4.84 - 14.51 \sum_i^{N-1} \frac{(\chi_i - 2.21) R_i^2}{r_i^2}$$

Аналогичным образом параметры основности аминов в приближении атома азота-реакционного центра можно описать соотношением:

$$pK_{R_3N} = 9.12 - 32.14 \sum_i^{N-1} \frac{(\chi_i - 2.17) R_i^2}{r_i^2},$$

где  $\chi_i$  - "индуктивная" электроотрицательность  $i$ -того атома,  $R$  – его ковалентный радиус и  $r$  – расстояние до реакционного центра.

Учитывая незначительность расхождений установленных в рамках соотношений (32) и (33) значений  $2.21 \pm 0.26$  и  $2.17 \pm 0.17$  с электроотрицательностью РЦ  $\chi=2.10$  в базовом уравнении модели (7) для индуктивных констант Тафта, установленное 3D-соотношение (28) для  $pK_a$  карбоксильных кислот может быть записано в традиционном формате  $\sigma^*$ :

$$pK_{RCOOH} = 4.84 - 1.85\sigma^*, \quad (34)$$

(где  $\sigma^*$  - расчетный параметр индуктивного влияния молекулярного окружения ионизируемого атома кислорода карбоксильной группы).

Аналогичным образом, корреляцию (29) можно представить как:

$$pK_{R_3N} = 9.12 - 4.1\sigma^*, \quad (35)$$

(где индуктивная константа  $\sigma^*$  отражает эффект молекулярного окружения на положительно заряженный атом азота).

Весьма примечательно, что формула (34) согласуется с известным в литературе корреляционным уравнением для констант диссоциации карбоксильных кислот  $pK(RCOOH) = 4.66 - 1.62\sigma^*$ , а соотношение (35) близко к ЛСЭ – обоснованным зависимостям для первичных ( $pK(RNH_2) = 10.15 - 3.14\sigma^*$ ), вторичных ( $pK(R'R''NH) = 10.59 - 3.23\sigma^*$ ) и третичных ( $pK(R'R''R'''N) = 9.61 - 3.30\sigma^*$ ) аминов. В то же время следует особенно подчеркнуть, что разработанная 3D - методология установления корреляционных уравнений, использованная при выводе соотношений (34) и (35) совершенно отличается от традиционной процедуры корреляционного анализа.

#### *Количественное описание потенциалов ионизации органических аминов в газовой фазе.*

Успех применения аппарата трехмерного корреляционного анализа для описания основности неароматических аминов в водной среде, побудил нас к изучению влияния заместителей на энергию ионизации аминов в газовой фазе. Процесс ионизации аминов, приводящий к возникновению N-центрированных радикал-катионов (схема 7) на протяжении долгого времени является предметом пристального изучения. В литературе предпринимались попытки описать зависимость потенциалов ионизации ограниченного круга аминов от их строения с привлечением относительно большого числа параметров как отражающих индуктивный, резонансный и поляризационный эффекты, так и выбранных достаточно произвольно.

*Схема 7.*



В рамках разработанного 3D-подхода мы рассмотрели значения газофазных адиабатических и вертикальных потенциалов ионизации  $IE^{ad}$ ,  $IE^{vert}$  широкого круга аминов. В соответствии с описанной выше методикой были установлены надежные многопараметровые корреляции (36) и (37) для массивов значений  $IE^{ad}$  и  $IE^{vert}$ .

$$IE_{R_3N}^{vert} = \sum_{i=1}^{N-1} \frac{ie_i^{vert}}{r_i^2} + const_1 \quad (36)$$

$$R = 0.9547, N=287, S=0.331.$$

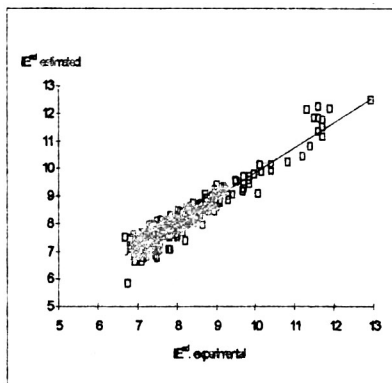
$$IE_{R_3N}^{ad} = \sum_{i=1}^{N-1} \frac{ie_i^{ad}}{r_i^2} + const_2 \quad (37)$$

$$R = 0.9609, N=231, S=0.341.$$

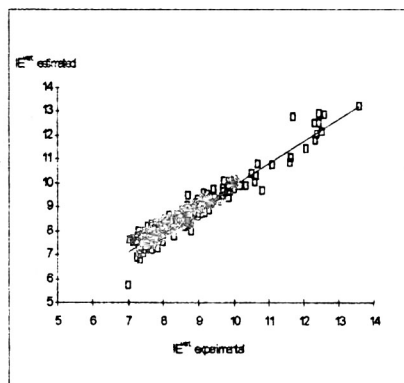
где  $N$  - число атомов в молекуле амина, а  $ie_i^{vert}$  и  $ie_i^{ad}$  - операционные атомные параметры, отражающие способность атома определенного сорта к проявлению внутримолекулярных взаимодействий, определяющих значения  $IE^{ad}$  и  $IE^{vert}$  соответственно.

Графические зависимости между экспериментальными и теоретически рассчитанными значениями  $IE^{ad}$  и  $IE^{vert}$  приведены на схемах 8 и 9.

*Схема 8. Экспериментальные и рассчитанные адиабатические потенциалы ионизации аминов  $IE^{ad}$ .*



*Схема 9. Экспериментальные и рассчитанные вертикальные потенциалы ионизации  $IE^{vert}$ .*



Значения  $ie^{ad,vert}$  параметров были затем проанализированы по подобию корреляции (26), что позволило выявить следующие зависимости:

$$ie^{ad} = 4.55(\chi - 2.79)R^2$$

$$ie^{vert} = 4.38(\chi - 2.98)R^2$$

Если предположить незначительность стерического эффекта в процессе переноса электрона, то установленные в рамках соотношений значения  $2.79 \pm 0.7$  и  $2.98 \pm 0.7$ , которые согласно уравнения (27) должны описывать  $\chi$  реакционного центра, действительно находятся в хорошем соответствии с "индуктивной" ЭО азота (2.59).

Таким образом, установленные закономерности в ионизационных свойствах органических аминов можно отнести на счет полярного влияния заместителей на атом азота в основном состоянии. Кроме того, установленные соотношения свидетельствуют о том, что соответствующие полярные взаимодействия могут быть корректно описаны без привлечения дополнительных коррекционных параметров, таких, как число атомов водорода у азота - реакционного центра, традиционно используемых в подобного рода исследованиях. Необходимо лишь полно и корректно учитывать реальное трехмерное строение исследуемых соединений, осуществляемого, например, в рамках разработанного метода 3-х - мерного корреляционного анализа.

Успешное описание энергетики процессов, вовлекающих радикалообразные частицы (см. схему 7), вселило надежду, что разработанный 3D - подход может быть использован и для исследования наиболее неоднозначной и трудноразрешимой проблемы современного корреляционного анализа, а именно - описания эффектов заместителей в гомолитических процессах.

### Трехмерный корреляционный анализ эффектов заместителей свободнорадикальных систем.

Известно немало примеров успешного использования полярных констант для описания эффектов заместителей в свободнорадикальных реакциях. В то же время, существующие примеры количественной интерпретации реакционной способности свободных радикалов, как правило, ограничиваются ароматическими системами. Более того, принципиальная применимость уравнения Гаммета для гомолитических процессов зачастую и вовсе ставится под сомнение.

Мы рассмотрели возможность приложения разработанного подхода к одному из наименее изученных с позиций "радикальных" эффектов заместителей процессов – реакции переноса электрона в свободных радикалах. При этом мы не ограничивались узкими сериями ароматических соединений, а рассмотрели одноэлектронные процессы с участием самых разнообразных C-, N-, S- и O-центрированных радикалов как ароматического, так и алифатического рядов. Значения одноэлектронных потенциалов ионизации свободных радикалов в газовой фазе были взяты из *NIST on-line* базы данных и проанализированы методом 3-х - мерного корреляционного анализа.

#### C- радикалы.

В соответствии с разработанным подходом, значения потенциалов ионизации ( $IP$ ) и сродства к электрону ( $EA$ ) углерод-центрированных радикалов были рассмотрены в рамках соотношений (38) и (39):

$$IP_{R^*} - IP_{Me^*} = \sum_{i \in R} \frac{e^+}{r_i^2} \quad (38),$$

$$EA_{R^*} - EA_{Me^*} = \sum_{i \in R} \frac{e^-}{r_i^2} \quad (39),$$

включающих в качестве стандартов значения  $IP$  и  $EA$  для метильного радикала, при том, что атом углерода, несущий неспаренный электрон, принят в качестве реакционного центра.

Значения  $IP$  ( $EA$ ) были воспроизведены в рамках соотношений (38) и (39) с высокой точностью; их статистические параметры корреляций представлены в таблице 3.

Физический смысл установленных операционных параметров  $e^{+/ -}$  был проанализирован в соответствии с соотношением (26), что позволило выразить константы  $e^+$  для C-центрированных радикалов как:

$$e_i^+ = (1.09 \pm 0.33)\chi_i R_i^2 - (5.49 \pm 0.97)R_i^2$$

$$R = 0.9509, N = 8, S = 0.2661,$$

$$\text{или } e_i^+ = 1.09(\chi_i - 5.04)R_i^2.$$

При аналогичном рассмотрении параметров  $e^-$ , полученных из значений сродства к электрону C-радикалов, была установлена корреляция:

$$e_i^- = (1.64 \pm 0.43)\chi_i R_i^2 - (3.17 \pm 1.26)R_i^2$$

$$R = 0.9502, N = 7, S = 0.3284,$$

$$\text{или } e_i^- = 1.64(\chi_i - 1.93)R_i^2.$$

Таким образом, значения ионизационных потенциалов ионизации и сродства к электрону C-центрированных радикалов в газовой фазе могут быть выражены через фундаментальные атомные параметры в рамках уравнений (40) и (41), соответственно:

$$IP = IP_{Me^*} + 1.09 \sum_{i=1}^N \frac{(\chi_i - 5.04)R_i^2}{r_i^2} \quad (40)$$

$$EA = EA_{Me^*} + 1.64 \sum_{i=1}^N \frac{(\chi_i - 1.93)R_i^2}{r_i^2} \quad (41)$$



Полученные соотношения демонстрируют тот факт, что подавляющее большинство атомов, будучи введенными в окружение  $S\bullet$ -реакционного центра, приводят к понижению соответствующей энергии ионизации и к повышению сродства к электрону, по сравнению с метильным радикалом.

Становится очевидным, что атом заместителя должен обладать исключительно высокой электроотрицательностью ( $\chi > 5.04$ ), чтобы в большей степени стабилизировать радикал, нежели соответствующий катион. В свою очередь, соотношение (41) иллюстрирует тот факт, что для большинства атомов ( $\chi > 1.93$ ) преобладающей является стабилизация аниона. Таким образом, можно прийти к заключению, что описанные эффекты заместителей, определяющие электронные потенциалы свободных радикалов, всецело относятся к стабилизации соответствующих ионов.

**Таблица 3. Статистические параметры корреляций типа (1), (2), установленных для различных классов свободных радикалов.**

Класс радикалов	Свойство	N	R	S (eV)
C-центрированные	IP	48	0.9768	0.2345
	EA	20	0.9816	0.1995
S-центрированные	IP	7	0.9278	0.6105
	EA	10	0.8390	0.1491
O-центрированные	IP	10	0.9938	0.3557
	EA	12	0.9836	0.1150
N-центрированные	IP	5	0.968	1.041
	EA	6	0.9744	0.2179

Аналогичным образом мы рассчитали ионизационные энергии O, S, N-центрированных радикалов в рамках базовых уравнений (38) и (39).

Установленные таким образом атомные операционные параметры  $e^{\pm}$  были затем проанализированы в виде корреляций (26).

Найденные соотношения представлены ниже в соответствии с типами радикалов и в том же порядке, который был принят для C-радикалов.

#### O•-радикалы.

Для кислородцентрированных радикалов операционные параметры  $e^+$ , определяющие относительный вклад атомов в энергию ионизации системы, с высокой точностью описываются с помощью атомарных электроотрицательностей и ковалентных радиусов в соответствии с уравнением:

$$e_i^+ = (3.94 \pm 1.01)\chi_i R_i^2 - (18.77 \pm 2.93)R_i^2$$

$$R = 0.9891, N = 8, S = 0.7342,$$

$$\text{или } e_i^+ = 3.94(\chi_i - 4.76)R_i^2.$$

Соответствующие атомарные параметры  $e^-$  определяются аналогично:

$$e_i^- = (1.25 \pm 0.27)\chi_i R_i^2 - (2.31 \pm 0.79)R_i^2$$

$$R = 0.9808, N = 7, S = 0.1975,$$

$$\text{или } e_i^- = 1.25(\chi_i - 1.84)R_i^2.$$

Таким образом, энергия ионизации алкокси-радикалов  $IP(RO\bullet)$  может быть представлена в виде соотношения:

$$IP_{RO\bullet} = IP_{HO\bullet} + 3.94 \sum_{i=1}^N \frac{(\chi_i - 4.76)R_i^2}{r_i^2}$$

Следовательно, сродство к электрону О- радикалов определяется через атомарные параметры следующим образом:

$$EA_{RO\bullet} = EA_{HO\bullet} + 1.25 \sum_{i=1}^N \frac{(\chi_i - 1.84)R_i^2}{r_i^2}$$

#### S• - радикалы

Атомные операционные константы сероцентрированных радикалов  $e^+$  и  $e^-$ , определенные из величин потенциалов ионизации и сродства к электрону, коррелируют с атомарными электроотрицательностями и атомными радиусами с меньшей точностью:

$$e_i^+ = (1.71 \pm 2.19)\chi_i R_i^2 - (11.29 \pm 5.93)R_i^2$$

$$R = 0.9368, N = 5, S = 1.3768,$$

$$\text{или } e_i^+ = 1.71(\chi_i - 6.61)R_i^2;$$

$$e_i^- = (-3.27 \pm 1.41)\chi_i R_i^2 + (6.84 \pm 3.68)R_i^2$$

$$R = 0.8739, N = 5, S = 0.5329,$$

$$\text{или } e_i^- = -3.27(\chi_i - 2.09)R_i^2.$$

Тем не менее, полученные соотношения, связывающие энергии ионизации S- радикалов с параметрами атомов, их составляющих, представляются достаточно обоснованными:

$$IP_{RS\bullet} = IP_{HS\bullet} + 1.71 \sum_{i=1}^N \frac{(\chi_i - 6.61)R_i^2}{r_i^2}$$

Сродство к электрону сероцентрированных радикалов будет определяться формулой:

$$EA_{RS\bullet} = EA_{HS\bullet} - 3.27 \sum_{i=1}^N \frac{(\chi_i - 2.09)R_i^2}{r_i^2}$$

#### N• - радикалы

Качество аналогичной корреляции, полученной для азотцентрированных радикалов, является неудовлетворительным, прежде всего, из-за недостаточности и неточности соответствующих экспериментальных данных, поэтому имеющиеся у нас сведения об ионизации N- центрированных радикалов не могут служить основой для дискуссии. Тем не менее, мы сочли возможным привести полученные нами соотношения, определяющие параметры  $e^+$  и  $e^-$  для атомов, составляющих N-центрированные радикалы. Как и в предыдущих случаях, здесь использованы значения электроотрицательности и размера атомов, составляющих соответствующий N- радикал:

$$e_i^+ = (1.14 \pm 10.70)\chi_i R_i^2 - (12.01 \pm 24.9)R_i^2$$

$$R = 0.8393, N = 4, S = 1.9877,$$

$$\text{или } e_i^+ = 1.14(\chi_i - 10.55)R_i^2;$$

$$e_i^- = (6.24 \pm 0.41)\chi_i R_i^2 - (13.76 \pm 0.92)R_i^2$$

$$R = 0.9977, N = 3, S = 1.041,$$

$$\text{или } e_i^- = 6.24(\chi_i - 2.20)R_i^2.$$

Энергии ионизации азотцентрированных радикалов могут быть представлены как:

$$IP_{R_2N\bullet} = IP_{H_2N\bullet} + 1.14 \sum_{i=1}^N \frac{(\chi_i - 10.55)R_i^2}{r_i^2}$$

$$EA_{R_2N\bullet} = EA_{H_2N\bullet} + 6.24 \sum_{i=1}^N \frac{(\chi_i - 2.20)R_i^2}{r_i^2}$$

Соотношения между экспериментальными и рассчитанными значениями энергий сродства к электрону и потенциалов ионизации всех рассмотренных классов свободных радикалов представлены графически на схемах 10 и 11.

Схема 10.  $EA_{\text{расчет}}$  versus  $EA_{\text{эксперимент}}$

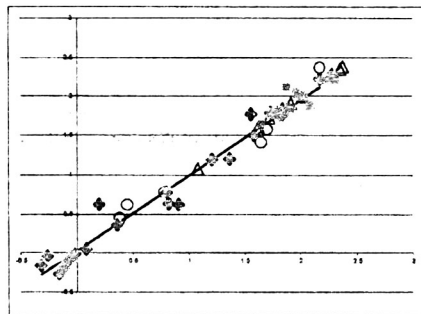
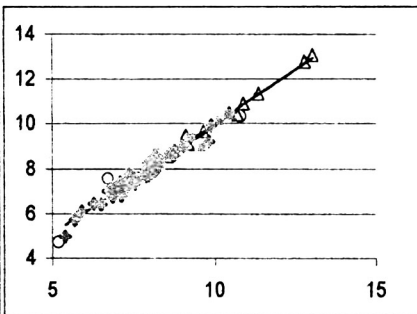


Схема 11.  $IP_{\text{расчет}}$  versus  $IP_{\text{эксперимент}}$



(где  $\square$  S – центрированные радикалы;  $\circ$  N – нецентрированные радикалы;  $\Delta$  O – центрированные радикалы;  $\Phi$  C – центрированные радикалы)

Примечателен тот факт, что в соответствии с базовым выражением (26) приведенные двухпараметровые корреляции, связывающие операционные атомарные константы  $e^+$  и  $e^-$  с величинами  $\chi R^2$  и  $R^2$ , могут быть использованы для установления значений электроотрицательностей ионных форм атомов C, S, N и O, рассмотренных в качестве реакционных центров. Таким образом были установлены представляющиеся разумными величины:  $\chi(C^+) = 5.04$ ,  $\chi(C^-) = 1.91$ ,  $\chi(S^+) = 6.61$ ,  $\chi(S^-) = 2.09$ ,  $\chi(O^+) = 4.76$ ,  $\chi(O^-) = 1.84$ ,  $\chi(N^-) = 2.20$ .

#### Групповые шкалы $\sigma_+^e$ и $\sigma_-^e$

Установленные эмпирические параметры  $e^{+/-}$  были также использованы для введения групповых шкал, обозначенных нами как  $\sigma_+^e$  и  $\sigma_-^e$  и позволяющих рассчитывать значения  $IP$  и  $EA$  углерод-центрированных радикалов на основе аддитивного уравнения:

$$IP(EA) = IP_0(EA_0) + \sum \sigma_+^e(\sigma_-^e)$$

Соответствующие параметры были рассчитаны для наиболее распространенных органических заместителей, исходя из стандартных геометрий и установленных значений  $e^{+/-}$  атомов, входящих в состав этих заместителей.

Данные радикальные шкалы, основанные на реакциях электронного переноса и рассматривающие эффект замещения на групповом уровне аддитивности, подобно  $\sigma$ -константам Гаммета, отражают брутто-влияние заместителя на радикальный реакционный центр, без его разделения на индуктивную, резонансную и стерическую составляющие.

Использование групповых шкал  $\sigma_+^e$  и  $\sigma_-^e$  упрощает процедуру расчета ионизационных энергий радикалов и избавляет от необходимости установления межатомных расстояний.

#### Трехмерный корреляционный анализ энергий диссоциации C-H-связей.

Одним из наиболее перспективных аспектов практического применения аппарата трехмерного корреляционного анализа оказалось его успешное использование в количественном описании энергий связей.

Мы рассмотрели актуальные для химии свободных радикалов параметры энтальпий гомолитической диссоциации связи углерод - водород  $BDE(CH)$ , которые часто фигурируют в качестве критерия стабильности соответствующих С - радикалов

Использование 3-х - мерного корреляционного анализа позволило выразить энергии связей С-Н самых разнообразных соединений в рамках соотношения (42):

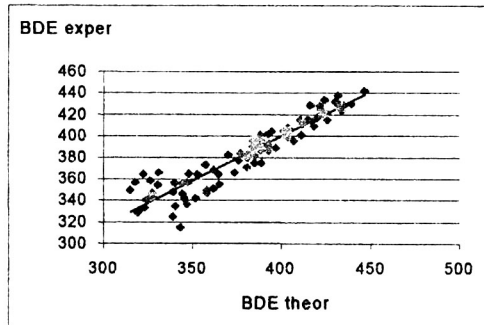
$$BDE_{R_3CH} - BDE_{CH_4} = \sum_i \frac{dh_i}{r_{C-i}^2} \quad (42)$$

$R = 0.9773$ ,  $N = 72$ ,  $S = 8.484$  (КДж/моль).

Здесь  $BDE(CH_4)$  – энергия связи С-Н в молекуле метана,  $BDE(R_3CH)$  – энергия связи СН в соответствующем производном,  $dh_i$  – атомарный операционный инкремент, соответствующий параметру  $g_i$  в базовом уравнении (24).

Установленная корреляция (42) представлена графически на схеме 12.

**Схема 12.** Соотношение между установленными и экспериментальными значениями  $BDE$  (С-Н).



Статистические параметры корреляции (42) позволяют утверждать, что разработанный подход с высокой точностью описывает энергии СН-связей. Установленные операционные значения  $dh$  могут быть успешно использованы для расчета неизвестных значений  $BDE(CH)$ , кроме всего, активно используемые в изучении реакций свободнорадикального переноса атома водорода, имеющих принципиальное значение для многих природных и технологических процессов и органического синтеза.

### **Трехмерный корреляционный анализ как эффективный метод молекулярного моделирования.**

С целью изучения практической применимости установленного корреляционного уравнения (42) было проведено экспериментальное определение энергий С-Н связей в некоторых, в том числе ранее неизученных соединениях, а также был осуществлен ряд теоретических расчетов  $BDE(CH)$  с использованием методов квантовой химии.

Энтальпии гомолитической диссоциации связей СН в молекулах циклогексана, 1,4-циклогексана, пирролидина, триэтиламина, тетрагидрофурана и 1,4-диоксана были экспериментально определены в рамках фотоакустического эксперимента.

Метод фотоакустической калориметрии используется для определения теплового эффекта фотониницированных химических реакций в растворах и имеет особенно широкое применение для экспериментального определения энергий ковалентных связей.

Установленные фотоакустические отклики реакций третбутоксил-радикала с молекулами циклогексана, 1,4-циклогексана, пирролидина, триэтиламина, тетрагидрофурана и 1,4-диоксана были преобразованы в соответствующие энергии связей СН в исследованных соединениях, представленные в таблице 4.

Там же собраны некоторые литературные значения  $BDE(CH)$ , также полученные методом фотоакустической калориметрии.

**Таблица 4.** BDE(C-H) в ккал/моль, рассчитанные в DFT-базисах B3LYP/6-31G(d) и B3LYP/6-31G(d,p), соответствующие экспериментальные значения и величины, моделированные на основе 3х мерного корреляционного анализа.

R	Эксперимент	DFT	Уравнение (42)
	BDE(R-H)	BDE(R-H) <sup>a</sup>	BDE(R-H)
1 CH <sub>3</sub>	105 <sup>b</sup>	105.0 (105.7)	102.7
2 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	101 <sup>b</sup>	100.3 (101.0)	100.5
3 C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	101 <sup>b</sup>	100.9 (101.6)	99.6
4 CH <sub>3</sub> CHCH <sub>3</sub>	98 <sup>b</sup>	96.4 (97.1)	98.4
5 C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	96 <sup>b</sup>	93.2 (94.0)	96.2
6 c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>		106.4 (107.2)	106.2
7 c-C <sub>4</sub> H <sub>7</sub>	96.5 <sup>b</sup>	97.3 (98.0)	97.4
8 c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	97	96.9 (97.6)	97.0
9 CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	86.5 <sup>b</sup>	85.0 (85.9)	83.8
10 CH <sub>2</sub> =CHCHCH <sub>3</sub>	84 <sup>b</sup>	80.2 (81.5)	85.2
11 c-C <sub>6</sub> H <sub>7</sub>	77	71.4 (72.3)	77.1
12 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	90 <sup>b</sup>	87.8 (88.6)	91.3
13 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHCH <sub>3</sub>	87 <sup>b</sup>	84.8 (85.7)	89.1
14 c-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> N	87(90)	88.2	91.7
15 (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NCHCH <sub>3</sub>	89	89.9	90.7
16 C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> O	92	90.7 (91.6)	93.0
17 C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	96	94.6	95.7
18 CCl <sub>3</sub>	96 <sup>b</sup>	92.1	95.9

<sup>a</sup> в скобках – результаты B3LYP/6-31(d,p) расчетов

<sup>b</sup> экспериментальные значения BDE(CH) взяты из литературы.

Приведенные экспериментальные значения BDE (CH) были затем воспроизведены в рамках квантово-химических вычислений, проведенных в DFT-базисе B3LYP/6-31G(d).

Геометрии молекул и их колебательные частоты рассчитывались с использованием программы Gaussian 94W (версия E.3, для PC с процессором 300MHz и выше).

Квантовохимические значения BDE(C-H), также собранные в таблице 4, соответствуют конформерам RH и R• с наименьшей энергией (298K). Там же даны аналогичные значения, установленные для некоторых соединений в базисе 6-31G(d,p), и превышающие 6-31G(d) - расчет примерно на 1 ккал/моль.

Рассчитанные теоретически значения BDE свидетельствуют о том, что в базисе 6-31G(d) метод DFT примерно на 0-3 ккал/моль недооценивает (относительно эксперимента) энергии СН связей в углеводородах, содержащих гетероатомы. Существенные расхождения также наблюдаются и для неопределенных систем, где источником неточности, скорее всего, являются энергии соответствующих молекул с закрытой электронной оболочкой.

Тем не менее, полученные результаты, в целом, свидетельствуют о неплохом соответствии между DFT - расчетами и экспериментом.

Затем, значения энергий СН - связей в исследованных соединениях были рассчитаны в рамках уравнения (42), установленного ранее методом 3-х - мерного корреляционного анализа. В расчетах использовались квантовохимические атомарные координаты и значения установленных операционных атомарных параметров  $dh$ . Рассчитанные на основе уравнения (42) энергии связи СН в исследованных соединениях также даны в таблице 4.

Их сопоставление с экспериментальными и квантовохимически рассчитанными величинами BDE(C-H) позволяет с определенной уверенностью констатировать, что в

данном случае точность разработанного подхода ничуть не уступает, а зачастую и существенно превосходит квантовохимические методы.

При этом нелишним будет отметить, что если расчет одного значения энергии связи  $CN$  в рамках даже наиболее эффективных DFT - подходов требует нескольких дней или даже недель расчетного времени на один процессор, то определение той же самой величины в рамках уравнения (42) при наличии калькулятора осуществляется мгновенно.

### *Основные результаты и выводы.*

1. На основе установленной ранее функциональной зависимости для констант Тафта была разработана статистическая линейная модель, позволившая с высокой точностью рассчитать индуктивные константы всего доступного массива органических, ароматических и элементоорганических заместителей, включая заряженные. Практическая применимость разработанного подхода продемонстрирована на примере обширного литературного материала по реакционной способности органических и элементоорганических соединений. Показана возможность применения модели для описания физических свойств ФОС, в частности, ЯМР - спектров фосфорилзамещенных этиленов и  $\alpha$ -аминофосфонатов. На примере фосфорилзамещенных гидразидов карбоновых кислот показана эффективность применения индуктивной модели для анализа различных типов биологической активности ФОС.
2. Разработана система "индуктивных" ЭО атомов, основанных на значениях эмпирических индуктивных констант, и, таким образом, отражающих реальные донорно-акцепторные свойства соответствующих элементов. Разработана система «индуктивных» групповых  $\chi$ , не подразумевающая, в отличие от большинства аналогичных подходов, выравнивание ЭО. Разработанная система "индуктивных" ЭО выявила ряд новых аспектов применения групповой ЭО: ее взаимосвязь с конформацией, постоянство вне зависимости от природы реакционного центра, взаимосвязь с индуктивной и стерической константами.
3. В рамках концепции «индуктивных» ЭО разработана система расчета «индуктивных» парциальных зарядов, проясняющая физический смысл предложенной модели индуктивного эффекта.
4. Разработаны "индуктивные" аналоги химической жесткости-мягкости атомов, групп и молекул. Физический смысл "индуктивных" индексов рассмотрен на основе предложенной модели, рассматривающей пару взаимодействующих атомов как плоскую конденсаторную пару.
5. Использование разработанного метода расчета групповых ЭО для описания обширного массива констант спин-спинового взаимодействия в фосфорилированных этиленах продемонстрировало практическую значимость "индуктивной"  $\chi$  и обширные возможности ее применения.
6. Разработан новый метод количественного описания эффекта заместителей, названный «трехмерным корреляционным анализом», позволяющий учитывать пространственное строение заместителей. Подход позволяет анализировать эффект заместителей без его разделения на полярную и стерические составляющие.
7. Практическое применение данного подхода позволило с высокой точностью описать классические реакционные серии диссоциации карбоновых кислот и органических аминов. В рамках разработанного подхода также было количественно описано влияние заместителей на энергии ионизации аминов в газовой фазе.
8. Высокая эффективность и практические преимущества разработанного метода позволили провести количественное описание энергий ионизации разнообразных  $C$ ,  $N$ ,  $S$ ,  $O$  - центрированных радикалов, что позволило выявить физическую природу соответствующих эффектов заместителей.

9. Введены новые «радикальные» шкалы параметров  $\sigma_+^C$  и  $\sigma_-^C$ , определяющие брутто-влияние заместителей в реакциях одноэлектронного переноса с участием С-радикалов и обладающие высокой предсказательной способностью.
10. Применение аппарата 3-х мерного корреляционного анализа позволило описать большой массив величин энергий диссоциации связей и установить операционные атомные константы  $dh$ , применимые в предсказании неизвестных значений энергий диссоциации СН - связи BDE(CH). Проверка адекватности рассчитанных BDE(CH), проведенная как экспериментально - методом фотоакустической калориметрии, - так и при помощи квантовохимических расчетов, подтвердили эффективность и высокую точность разработанного подхода.

*Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:*

1. Черкасов А.Р., Галкин В.И., Черкасов Р.А. Индуктивный эффект заместителей в корреляционном анализе: проблема количественной оценки. // *Успехи химии*. - 1996. - Т.65, Вып. 8. - С.642-656.
2. Черкасов А.Р., Галкин В.И., Зуева Е.М., Черкасов Р.А. Новая модель индуктивного эффекта: шкала «индуктивных» электроотрицательностей. // *ЖОХ*. - 1996. - Т. 66, Вып. 5. - С. 877-878.
3. Черкасов А.Р., Галкин В.И., Зуева Е.М., Черкасов Р.А. Новая модель индуктивного эффекта: групповые «индуктивные» электроотрицательности. // *ЖОХ*. - 1996. - Т. 66, Вып. 3. - С. 411-416.
4. Cherkasov A.R., Galkin V.I., Sibgatullin I.M., Cherkasov R.A. A new model of inductive effect in analysis of organophosphorus reactivity. // *Phosph. Silicon Sulp.* - 1996. - V.111. - P.141.
5. Galkin V.I., Cherkasov A.R., Sayakhov R.D., Cherkasov R.A.. Steric and inductive models for analysis of organophosphorus and organoelement reactivity. // *XI Intern. Conf. on Chem. of organophosph. compounds*. 1996, Kazan, Russia, -P.38.
6. Sayakhov R.D., Cherkasov A.R., Magafurov A.R., Shamardanova A.A., Cherkasov R.A. The acid-base properties of aliphatic and aromatic aminophosphonic acid esters and their reactivity in reaction with phenylisocyanates. // *XI Intern. Conf. on Chemistry of organophosph. compounds*. 1996, Kazan, Russia, -P.183.
7. Черкасов А.Р., Галкин В.И., Сибгатуллин И.М., Черкасов Р.А. Модификация модели индуктивного эффекта. Уточненный подход к расчету индуктивных постоянных. // *ЖОрХ*. - 1997. - Т.33, Вып.9. - С.1320-1325.
8. Черкасов А.Р., Галкин В.И., Зуева Е.М., Черкасов Р.А. «Индуктивные» электроотрицательности у различных реакционных центров. // *ЖОХ*. - 1997. - Т. 67, Вып. 1. -С. 92-98.
9. Черкасов А.Р., Галкин В.И., Зуева Е.М., Черкасов Р.А. Теоретический расчет групповых ЭО для анализа реакционной способности элементоорганических соединений. // Молодежный симпозиум по химии ФОС, г. С-Петербург, Россия, 1997. -С. 14.
10. Черкасов А.Р., Галкин В.И., Сибгатуллин И.М., Черкасов Р.А. Новая модель индуктивного эффекта в анализе реакционной способности элементоорганических соединений. // Тез.докл. научной сессии, посвященной памяти проф. И.М.Шермергорна. - Казань, Россия, - 1997. -С.49.
11. Zueva E.M., Galkin V.I., Cherkasov A.R., Cherkasov R.A. Determination of the electronic chemical potential within DFT. // *Symposium on DFT and applications, 9-th Intern. Congr. on Quantum. Chem.*, Duke Univ., Durham, USA, 1997. -P.67.
12. Зуева Е.М., Галкин В.И., Черкасов А.Р., Черкасов Р.А. Определение электронного химического потенциала в рамках теории функционала плотности. *Всеросс. конф. по теорет. химии*, г. Казань, Россия, 1997. - С. 15.
13. Черкасов А.Р., Галкин В.И., Зуева Е.М., Черкасов Р.А. «Индуктивные» электро-

- отрицательности заместителей. // *Всеросс. конф. по теорет. химии*, г. Казань, Россия, 1997. - С. 103.
14. Черкасов А.Р., Сибгатуллин И.М., Галкин В.И., Зябликова Т.А., Бузыкин Б.И., Хусаинова Н.Г., Черкасов Р.А. Применение "индуктивных" электроотрицательностей для оценки констант спин-спинового взаимодействия и структуры замещенных винилфосфонатов. // *Всеросс. конф. по теорет. химии*. -Казань, Россия, 1997.-С.102.
  15. Cherkasov A.R., Galkin V.I., Cherkasov R.A. A new approach to the theoretical estimation of inductive constants. // *J. Phys. Org. Chem.* - 1998. - V.11, N7. - P. 437-447.
  16. Galkin V.I., Cherkasov A.R., Cherkasov R.A. Modelling of substituents electronic and steric effects. Effective analysis of organoelement and organophosphorus reactivity. // *XIV Intern. Conf. on Phosph. Chem.*, Cincinnati, USA, 1998, -LW-1-1.
  17. Cherkasov A.R., Galkin V.I., Cherkasov R.A. A new approach to theoretical calculation of group electronegativities and its application to organoelement reactivity. // *XIV Intern. Conf. on Phosph. Chem.*, Cincinnati, USA, 1998, -LF-5-3.
  18. Cherkasov A., Jonsson M. Substituent effect on thermochemical properties of free radicals. // *1st Nordic sym. on radical chemistry*, Boson, Sweden, 1998.
  19. Черкасов А.Р., Галкин В.И., Зуева Е.М., Черкасов Р.А. Концепция электроотрицательности. Современное состояние проблемы. // *Успехи химии*. -1998. -Т. 67, Вып. 5.-С. 423-441.
  20. Cherkasov A., Jonsson M. Substituent effect on thermochemical properties of free radicals. New substituent scales for C-centered radicals. // *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* - 1998. - V.38, N6. - P. 1151-1156.
  21. Зуева Е.М., Галкин В.И., Черкасов А.Р., Черкасов Р.А. Электроотрицательность в теории функционала плотности. Определение электронного химического потенциала основного состояния системы в приближении локальной плотности. // *ЖОХ*.-1998. - Т. 68, Вып. 11. - С. 1887-1892.
  22. Зуева Е.М., Галкин В.И., Черкасов А.Р., Черкасов Р.А. Концепция электроотрицательности в химической структурной теории и квантовой химии. // *Росс. хим. журнал*. -1999.-Т. 43, Вып. 1. -С. 39-48.
  23. Galkin V.I., Cherkasov A.R., Cherkasov R.A. Modelling of substituents electronic and steric effects. Effective analysis of organoelement and organophosphorus reactivity. // *Phosph. Silicon Sulp.* - 1999. - V.146. - P. 329-332.
  24. Cherkasov A.R., Galkin V.I., Cherkasov R.A. A new approach to theoretical calculation of group electronegativities and its application to organoelement reactivity. // *Phosph. Silicon Sulp.* - 1999. -V. 146. - P. 775-778.
  25. Cherkasov A.R., Galkin V.I., Cherkasov R.A. "Inductive" electronegativity scale. // *J. Mol. Struct. (Theochem)*. - 1999. -V.489, N1. - P. 43-46.
  26. Cherkasov A. R., Balawender R., Komorowski L. Proton electronegativity and hardness in reaction with amines. // *15-th World Congr. of Theoretically Oriented Chemists, WATOC '99*, London, UK, 1999.
  27. Galkin V.I., Cherkasov A.R., Sibgatullin I.M., Cherkasov R.A. Theoretical calculation of substituent effects and steric effects for analysis of organoelement and organophosphorus reactivity. // *12-th Intern. Conf. On Chem. of Phosphorus Compounds*, Kyiv, Ukraine, 1999. - P. 59.
  28. Cherkasov A., Jonsson M. Substituent effect on thermochemical properties of free radicals. Physical interpretation of the substituent effect. // *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* - 1999. - V. 39, N6. - P. 1057-1063.
  29. Cherkasov A., Jonsson M., Galkin V.I. A novel approach to the analysis of substituent effects. Quantitative interpretation of ionization potentials and gas basicity of amines. // *J. Mol. Graph. Model.* - 1999. - V.17, N1. - P. 28-43.



30. Черкасов А.Р., Галкин В.И., Черкасов Р.А. К вопросу о физической природе электроотрицательности. // *ЖОрХ*. - 1999. - Т. 35, Вып. 1. - С.163-164
31. Черкасов А.Р., Галкин В.И., Черкасов Р.А. Трехмерный корреляционный анализ – новый метод количественного описания эффектов заместителей. 1 Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов научно - образовательного центра КГУ "Материалы и технологии XXI века". г. Казань, Россия, 2000.- С. 29.
32. Зуева Е.М., Галкин В.И., Черкасов А.Р., Черкасов Р.А. Определение электронного химического потенциала квантовохимическими методами. 1 Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов научно - образовательного центра КГУ "Материалы и технологии XXI века". г. Казань, Россия, 2000.- С. 109.
33. Черкасов А.Р., Сибгатуллин И.М., Галкин В.И., Черкасов Р.А. Применение модели индуктивного эффекта для анализа реакционной способности элементоорганических соединений. // *ЖОХ*. – 2000. - Т. 70.- Вып. 2. - С.240-246.
34. Cherkasov A.R., Galkin V.I., Cherkasov R.A. "Inductive" electronegativity scale. 2. "Inductive" analog of chemical hardness. // *J.Mol.Struct. (Theochem)*. -2000-V.497, N 4.-P.115-123.
35. Kranenburg M., Ciriano M.V., Cherkasov A., Mulder P. The carbon-oxygen bond dissociation enthalpies in peroxy radicals. // *J. Phys. Chem. A*, 2000. - V.104, N. -P. 915-921.
36. Cherkasov A., Jonsson M. Substituent effect on homolytic C-H bond dissociation enthalpies. // *J. Chem. Inf. Comp. Sci.*, 2000.-V.40, N 5.-P. 1222-1226.
37. Zoueva E.M., Galkin V.I., Cherkasov A.R., Cherkasov R.A. Determination of electronic chemical potential within density functional theory. *J.Mol.Struct. (Theochem)*. -2000.-V.501-502, P. 133-145.







2-00

Лицензия № 0307 от 8.06.2000

---

Отпечатано с готового оригинал-макета. Печать RISO.

Бумага офсет №1. Формат 60\*84 1/16.

Объем 2,3 п.л. Тираж 100 экз. Заказ 7.

---

Отпечатано на полиграфическом участке издательства «Экоцентр»,  
г. Казань, ул. К. Маркса, 70.